

**ADJUVANTE THERAPIE
MIT IMMUN-BCG PASTEUR F
BEIM MALIGNEN MELANOM**

Silvia Hohenleutner



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554819_0029

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco

**ADJUVANTE THERAPIE
MIT IMMUN-BCG PASTEUR F
BEIM MALIGNEN MELANOM**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Silvia Hohenleutner

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz.Dr.med. M. Landthaler

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der

mündlichen Prüfung: 20. Mai 1986

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

- 1. E I N L E I T U N G

- 1.1 E p i d e m i o l o g i e d e s m a l i g n e n
 M e l a n o m s

- 1.1.1. I N Z I D E N Z
- 1.1.2. Ä T I O L O G I E
- 1.1.3. A L T E R S - U N D G E S C H L E C H T S V E R T E I L U N G
- 1.1.4. L O K A L I S A T I O N U N D R A S S E N V E R T E I L U N G

- 1.2. P a t h o l o g i e

- 1.2.1. P A T H O L O G I S C H E D E F I N I T I O N
- 1.2.2. T Y P I S I E R U N G U N D K L A S S I F I Z I E R U N G
- 1.2.3. K L I N I S C H E U N D H I S T O L O G I S C H E S T A D I E N E I N T E I L U N G

- 1.3. P r o g n o s t i s c h e K r i t e r i e n

- 1.3.1. K L I N I S C H E P A R A M E T E R
- 1.3.2. P A T H O L O G I S C H E P A R A M E T E R
- 1.3.3. R I S I K O G R U P P E N

1.4. Therapie

1.4.1. THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS IM STADIUM I

1.4.2. THERAPIE IM STADIUM II

1.4.3. THERAPIE IM STADIUM III

2. AKTUELLER STAND DER IMMUN -
THERAPIE DES MALIGNEN
MELANOMS

2.1. Die Immunologie des malignen
Melanoms

2.1.1. BESONDERHEITEN IM KLINISCHEN VERLAUF

2.1.2. IMMUNMECHANISMEN

2.1.3. IMMUNDEFIZIENZ BEIM MALIGNEN MELANOM

2.2. Therapeutische Ansätze

2.2.1. UNSPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE

2.2.1.1. Mikrobielle Antigene

2.2.1.2. Synthetische Antigene

2.2.1.3. Pflanzliche Antigene

2.2.2. SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE

2.2.2.1. Spezifisch-aktive Immuntherapie

2.2.2.2. Spezifisch-passive Immuntherapie

2.2.2.3. Spezifisch-adoptive Immuntherapie

2.2.3. ELIMINATIVE IMMUNTHERAPIE

2.3. Die unspezifische adjuvante
Immuntherapie mit BCG

2.3.1. DER IMPFSTOFF

2.3.2. APPLIKATIONSFORMEN

2.3.3. NEBENWIRKUNGEN

2.3.4. KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DER
SYSTEMISCHEN IMMUNSTIMULATION MIT BCG

3. STUDIE ZUR ADJUVANTEN ME-
LANOMTHERAPIE AN DER DER-
MATOLOGISCHEN KLINIK UND
POLIKLINIK DER LUDWIG-MA-
XIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜN-
CHEN

3.1. Material und Methoden

3.1.1. AUFNAHMEKRITERIEN

3.1.2. PATIENTENGUT

3.1.2.1. Therapiegruppen

3.1.2.2. Geschlechtsverteilung

3.1.2.3. Altersverteilung

3.1.2.4. Verteilung der Lokalisation

3.1.2.5. Verteilung der Melanomtypen

3.1.2.6. Verteilung der histologischen prognostischen
Faktoren

3.1.2.7. Einteilung in Risikogruppen

3.1.3. DURCHFÜHRUNG DER THERAPIE

3.1.3.1. Die adjuvante Immuntherapie mit BCG

3.1.3.2. Die adjuvante Immunochemotherapie mit DTIC und BCG

3.1.3. NACHBEOBACHTUNG

3.2. E r g e b n i s s e

3.2.1. TUMORDICKE < 0,75 MM ODER PROGNOSTISCHER INDEX < 1

3.2.2. TUMORDICKE 0,75 - 1,5 MM ODER PROGNOSTISCHER
INDEX 1,0 - 6,0

3.2.3. TUMORDICKE 1,5 - 3,0 MM ODER PROGNOSTISCHER
INDEX 6,0 - 13,0

3.2.4. TUMORDICKE > 3,0 MM ODER PROGNOSTISCHER
INDEX > 13,0

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. E I N L E I T U N G

Das maligne Melanom gilt als einer der aggressivsten Hauttumoren des Menschen und stellt aufgrund seines hohen Malignitätsgrades und einer weltweit zu beobachtenden steigenden Inzidenz ein zentrales Thema der dermatologischen Forschung dar. Während noch vor wenigen Jahrzehnten die Prognose als infaust gelten mußte, ist es dank einer entsprechenden Aufklärung von Bevölkerung und Fachkreisen gelungen, in steigendem Maße Frühformen des Tumors einer adäquaten chirurgischen Erstversorgung zuzuführen, und damit die absolute Fünf-Jahres-Überlebensrate entscheidend zu verbessern. Bezüglich des Vorgehens in der chirurgischen Primärtherapie besteht derzeit große Übereinstimmung in der medizinischen Literatur, während über die Möglichkeiten und Durchführungsmodalitäten einer adjuvanten Tumornachbehandlung noch kein allgemeiner Konsens erzielt werden konnte.

An der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde bei einer relativ großen Anzahl von Patienten postoperativ eine adjuvante Immun- bzw. Immuno-Chemotherapie durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, nach einer allgemeinen Einführung über Epidemiologie, Klinik, Therapie und Prognose des malignen Melanoms die Grundlagen der Immuntherapie darzulegen und über die Erfahrungen am obengenannten Patientengut zu berichten.

1.1. Epidemiologie des malignen Melanoms

1.1.1. INZIDENZ

Trotz der klinischen Bedeutung, die dem Melanom aufgrund seiner Malignität zukommt, zählt es zu den relativ seltenen Tumoren. Mit guter Übereinstimmung wird seine Inzidenz derzeit sowohl in den USA, als auch in Skandinavien, Schottland und der Bundesrepublik Deutschland mit 4-5/100 000 Einwohner angegeben (Balda, 1981). In Gebieten starker Sonneneinstrahlung, insbesondere in Äquatornähe, wird jedoch eine erheblich höhere Inzidenz beobachtet. So erkrankten zum Beispiel in Queensland/Australien im Jahre 1977 33 von 100 000 Einwohnern am malignen Melanom (Davis, 1981; Apisarntharax und Smith, 1983). Bemerkenswert ist die Häufigkeitszunahme, die derzeit weltweit, besonders ausgeprägt jedoch in Ländern mit überproportionaler Sonnenexposition, zu beobachten ist. So ergab sich in Südarizona/USA eine Inzidenzsteigerung von 340 % innerhalb von 12 Jahren, während in Skandinavien der jährliche Anstieg zwischen 4,1 und 7,0 % liegt (Balda, 1981).

1.1.2 ÄTIOLOGIE

Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren werden mit der Entstehung des malignen Melanoms in Zusammenhang gebracht.

Aufgrund der regional unterschiedlichen Morbidität und der bevorzugten Lokalisation des Tumors an lichtexponierten Körperarealen muß

vermehrte UV-Strahlung zumindest als ätiopathogenetischer Kofaktor betrachtet werden (Balda, 1981; Heite, 1981; Acton et al., 1983).

Hormonelle Einflüsse auf die Melanomentstehung werden wegen der Bevorzugung des weiblichen Geschlechts diskutiert (Posey und Kremenz, 1983). Diese These wird auch durch die Beobachtung gestützt, daß maligne Melanome während einer Gravidität auftreten und wachsen können (Landthaler und Braun-Falco, 1985).

Kein Zweifel besteht heute über die Existenz familiärer maligner Melanome, deren Häufigkeit mit 1-7 % angegeben wird. Sie folgen einem autosomal dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz oder sind polygenetisch determiniert (Landthaler und Braun-Falco, 1979). Als Sonderform ist die Entwicklung von Melanomen im Rahmen des hereditären dysplastischen Nävusyndroms (BK-Mole-Syndrom) bekannt, das durch das Auftreten multipler, klinisch und histologisch atypischer Nävi mit Tendenz zur malignen Entartung charakterisiert ist (Braun-Falco et al., 1979; Braun-Falco, 1981).

Auch genetisch-ethnische, viral-infektiöse oder Umwelteinflüsse (wie zum Beispiel nutritiv karzinogene Faktoren) werden im Zusammenhang mit der Ätiologie des Melanoms diskutiert (Balda, 1981).

1.1.3 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Nach den Angaben der Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom der DFG folgt die Altersverteilung einer annähernd symmetrischen Glockenkurve, der Erkrankungsgipfel liegt in den mittleren Lebensjahren. Im Gegensatz zu anderen bösartigen Hauttumoren zählt das maligne Melanom also nicht zu den ausgesprochenen Alterskrankheiten (Heite, 1981), was bei vorwiegender UV-Strahlen-Genese zu erwarten wäre.

Auffallend ist eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes. Wie in anderen Ländern Mitteleuropas sind in der Bundesrepublik Deutschland Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer (Mc Govern, 1977; Balda, 1981; Heite, 1981). In den USA konnte jedoch keine höhere Tumorzinzidenz bei Frauen festgestellt werden (Nathanson, 1983).

1.1.4. LOKALISATION UND RASSENVERTEILUNG

Prädilektionsstellen sind beim Mann der Stamm, bei der Frau die unteren Extremitäten. Insgesamt werden Körperareale mit vermehrter Sonnenexposition bevorzugt, wobei auffällig ist, daß eine inverse Korrelation zwischen der regionalen Melanozytendichte und der Häufigkeitsverteilung der Tumoren besteht (Hornstein, 1981).

Diese Beziehung spiegelt sich auch in der ethnischen Verteilung wieder. Hellhäutige Rassen erreichen die höchste Tumorzinzidenz (Balda, 1981), während bei der schwarzen Bevölkerung maligne Melanome wesentlich seltener und vorwiegend an schwach pigmentierten Arealen wie Handflächen, Fußsohlen und Schleimhäuten vorkommen (Hornstein, 1981).

1.2. P a t h o l o g i e

1.2.1. PATHOLOGISCHE DEFINITION

Maligne Melanome sind Tumoren des melaninbildenden Zellsystems der Haut. Melanomzellen stellen eine maligne Transformationsform der Melanozyten dar, die als sogenannte Wanderzellen während der Ontogenese von der Neuralleiste zu den Orten der Melaninbildung auswandern, daher nicht im Gewebeverband wachsen und nach mitotischer Teilung zur Segregation neigen. Diese Merkmale haben die Tumorzellen beibehalten, was eine Erklärung für die frühzeitige lymphogene Metastasierungstendenz sein kann (Braun-Falco, Plewig, Wolff, 1984).

1.2.2 TYPISIERUNG UND KLASSIFIZIERUNG

Maligne Melanome lassen sich nach ihrem Entstehungsmodus sowie nach ihren Wachstumseigenschaften klassifizieren.

Etwa 10 - 20 % der Tumoren entwickeln sich auf klinisch unveränderter Haut. 20 % der Fälle entstehen auf dem Boden einer Lentigo maligna (Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh), wobei die maligne Transformation meist nach jahre- bis jahrzehntelangem Verlauf einsetzt. Zirka 30 % der Patienten beschreiben die Entwicklung des Tumors auf einem vorher bestehendem Muttermal. Die ätiologische Bedeutung traumatischer oder irritativer Einflüsse auf eine maligne Transformation von Nävuszellnävi ist noch nicht eindeutig geklärt.

Sehr selten nimmt das Wachstum eines Melanoms seinen Ausgang von einem blauen Nävus (Nävus coeruleus). (Braun-Falco, Plewig, Wolff, 1984).

Allgemein üblich ist heute die klinische und histologische Differenzierung der Melanome in vier Typen (Clark et al., 1969), die sich in klinischem Aspekt, Wachstumseigenschaften und dadurch auch indirekt in ihrer Prognose unterscheiden (Übersicht bei Hornstein, 1981 und Braun-Falco, Plewig, Wolff, 1984).

(1) Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) zeichnet sich durch eine relativ lange radiäre Wachstumsphase aus, bevor es vertikal infiltrierend wächst. Morphologisch charakteristisch ist eine uneinheitliche Pigmentierung mit häufig zentral liegenden Regressionszonen und eine polycyclische Begrenzung. Eine sekundäre Knotenbildung setzt im allgemeinen nach zwei bis fünf Jahren ein. Seine Häufigkeit wird bei Braun-Falco et al. (1983) mit 37,8 %, bei Hornstein (1981) mit 60-70 % angegeben.

(2) Das primär knotige Melanom (NMM) wird laut Hornstein (1981) in 15 % der Fälle diagnostiziert, Braun-Falco et al. (1983) beschreiben jedoch eine Häufigkeit von 38,1 %. Hauptmerkmal ist die von Beginn an vertikale Wachstumsrichtung, die für eine sehr kurze Anamnese (Monate bis 2 Jahre) und frühzeitige Metastasierung verantwortlich ist. Morphologisch ist die vertikale Wachstumsphase an einem relativ raschen exophytischen Wachstum erkennbar.

(3) Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) wird mit einer Häufigkeit von 6,8 % (Braun-Falco et al., 1983) bzw. 5-12 % (Hornstein, 1981) angegeben. Es hat die längste Anamnese, wächst lange Zeit radiär und entwickelt sich auf dem Boden einer Lentigo maligna. Seine Prädispositionsstellen sind lichtexponierte Hautregionen wie Gesicht, Hals und Handrücken. Klinisch imponiert eine buntgescheckte retikuläre Sprenkelung im Hautniveau, die dem Lentigo-maligna-Herd entspricht, mit einem umschriebenen, meist dunkler pigmentierten Areal, das die maligne Transformation anzeigt.

(4) Das akrolentiginöse Melanom (ALM) ist relativ selten (Hornstein, 1981: 5-9 %); Braun-Falco et al., 1983: 1,9 %; und entwickelt sich palmar, plantar und subungual auf einer Lentigo. Es weist neben einem knotigen Anteil einen unterschiedlich pigmentierten lentiginösen Randsaum auf. Vom LMM unterscheidet es sich trotz der morphologischen Ähnlichkeit durch die kurze Anamnese mit relativ abruptem Umschlag in die vertikale Wachstumsphase.

Ein nicht unbeträchtlicher Teil der Tumoren läßt sich nicht in obengenannte Gruppen einordnen. In der Literatur fand Hermanek (1981) Angaben bis zu 19,4 % unklassifizierbarer Melanome, der Mittelwert liegt bei 9 %.

Eine Sonderstellung nehmen die relativ seltenen Schleimhautmelanome ein, die sich bevorzugt oral und anogenital finden und oft akrolentiginösen oder primär knotigen Melanomen entsprechen (Landthaler et al., 1985; Nast-Kolb et al., 1985).

1.2.3

KLINISCHE UND HISTOLOGISCHE STADIENEINTEILUNG

Entsprechend der Klassifizierung anderer Tumoren werden auch beim malignen Melanom drei Stadien unterschieden:

- | | |
|-------------|---|
| Stadium I | Primärtumor ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen |
| Stadium II | regionäre oder iuxta-regionäre Lymphknotenmetastasen
ohne Hinweis auf Fernmetastasen |
| Stadium III | Fernmetastasen |

Hierbei ist es insbesondere für die Frage der Lymphknotenbeteiligung von Bedeutung, zwischen einer rein klinischen und einer pathologischen, das heißt histologisch verifizierten Stadieneinteilung zu differenzieren: Im klinischen Stadium I kann bei elektiver prophylaktischer Lymphknotendisektion die histologische Untersuchung in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz einen Lymphknotenbefall ergeben. Ebenso findet sich bei einer Reihe von histologisch aufgearbeiteten exstirpierten Lymphknoten im klinischen Stadium II (positiver Tastbefund) kein Hinweis auf das Vorliegen von Melanommetastasen (Hermanek, 1974).

Unterschiedlich wird derzeit noch die Einordnung von Satellitmetastasen (Absiedlungen in der unmittelbaren Umgebung des Primärtumors) und Transit-Metastasen (Absiedlungen zwischen Primärtumor und regionaler Lymphknotenstation) gehandhabt. Im allgemeinen werden diese Fälle noch dem Stadium I subsumiert, wobei Satellitmetastasen mit dem Stadium Ia, Transit-Metastasen mit dem Stadium Ib gekennzeichnet werden.

Allgemein anerkannt für die Stadieneinteilung des Primärtumors ist heute die TNM-Klassifikation (Spiessl et al., 1982), die sich auf die Tumordicke nach Breslow (1975) als Differenzierungsmerkmal stützt (hierzu siehe Kap. 1.3.2.).

Tab 1 TNM-Klassifikation nach Spiessl et al., 1982

pT	Tumordicke (mm)
pT 1	≤ 0,75
pT 2	0,76 - 1,50
pT 3	1,51 - 3,00
pT 4	> 3,00

Zusatz des Buchstaben a bezeichnet Satellitmetastasen,
Index b Transit-Matastasen.

Stadium I: pT 1-4, a/b, N0, M0

Stadium II: pT 1-4, a/b, N1, M0

Stadium III: pT 1-4, a/b, N0-1, M1

1.3. P r o g n o s t i s c h e K r i t e r i e n

Eine optimale Melanomtherapie kann nicht für Patienten aller Risikogruppen identisch sein, sondern wird je nach Prognose modifiziert werden müssen. So wird zum einen die Variation des Sicherheitsabstandes bei der Excision des Primärtumors je nach Größe des Metastasierungsrisikos diskutiert, zum anderen muß die Indikation zur prophylaktischen Lymphknotenexstirpation sowie zu einer entsprechenden Tumornachbehandlung je nach Prognose gestellt werden.

Um das Metastasierungsrisiko im Einzelfall abschätzen zu können, ist es erforderlich, prognostische Kriterien zu erfassen, die den jeweiligen Krankheitsverlauf vorhersagbarer werden lassen. Zahlreiche Studien sind zu diesem Thema veröffentlicht worden. Nachfolgende Zusammenstellung erfolgte nach den Arbeiten von Braun-Falco und Schmoeckel (1981), Balch und Soong (1983) und Orfanos und Doering (1983). Hier finden sich auch Angaben zu weiterer Originalliteratur.

1.3.1. KLINISCHE PARAMETER

Das Erkrankungsstadium ist der bedeutendste klinische Parameter, der Einfluß auf die Prognose hat. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate sinkt von 75-80 % im Stadium I auf 12-20 % im Stadium II. Nur in Einzelfällen überleben Patienten nach operativer Entfernung von Fernmetastasen 5 Jahre (nach Braun-Falco et al., 1983; Balch und Soong, 1983).

Kontrovers diskutiert wird, ob das Geschlecht des Patienten hinsichtlich des Metastasierungsrisikos eine Rolle spielt. Aus einer Reihe klinischer Studien geht hervor, daß Frauen eine wesentlich höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen als Männer. Während diese Tatsache häufig durch die unterschiedliche Tumorlokalisation und die im Durchschnitt frühere Diagnosestellung erklärt wird, sahen Paull et al. (1981) eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts auch unabhängig von anderen prognostischen Faktoren.

Auch die Bedeutung des Alters als prognostisches Kriterium ist umstritten. Die niedrigeren Fünf-Jahres-Überlebensraten bei älteren Patienten korrelieren laut Balch und Soong (1983) mit der Tumordicke. Die schlechtere Prognose läßt sich also durch eine spätere Diagnosestellung erklären, da sich alte Menschen im Durchschnitt später in Behandlung begeben.

Einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf scheint auch die Tumorlokalisation zu haben. Melanome des Stammes und der Kopf-/Halsregion haben eine schlechtere Prognose als die der Extremitäten. Nach Balch und Soong (1983) weisen Tumoren der unteren Extremität ein geringgradig höheres Metastasierungsrisiko auf als die der Arme.

Die einzelnen Melanomtypen weisen einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf auf, da sie sich in ihren Wachstumseigenschaften unterscheiden. Insbesondere dem primär knotigen Melanom wird wegen seiner schon zu Krankheitsbeginn vertikalen Wachstumsphase eine schlechtere Prognose nachgesagt. Der Unterschied im Metastasierungsverhalten der einzelnen Melanomarten läßt sich jedoch durch die unterschiedliche Tumordicke, die aus dem differenten Wachstumsverhalten hervorgeht, ausreichend erklären, so daß der Typenklassifikation nach Clark für sich genommen nach neueren Analysen keine wesentliche prognostische Bedeutung zukommt.

Die Flächenausdehnung des Melanoms spielt zwar eine Rolle für die Prognose, hinter der Tumordicke tritt sie jedoch wahrscheinlich in ihrer Bedeutung zurück (Braun-Falco und Schmoeckel, 1981).

1.3.2. PATHOLOGISCHE PARAMETER

Die Eindringtiefe nach Clark galt lange Zeit als wichtigstes prognostisches Kriterium. Clark et al. (1969) unterschieden fünf "Levels of invasion", die in Tab. 2 aufgeführt sind.

Tab. 2 Eindringtiefe nach Clark (aus: Orfanos und Doering, 1983)

Level I	Melanoma in situ (intraepidermal)
Level II	Durchbruch durch die Basalmembran und Invasion des Papillarkörpers
Level III	Tumorzellen füllen den Papillarkörper aus, drängen gegen die Grenzfläche zwischen Papillarkörper und Stratum reticulare
Level IV	Invasion des Stratum reticulare
Level V	Invasion des subkutanen Fettgewebes

Wenn auch der Level nach Clark grob mit der Prognose korreliert, ist seine Angabe nicht ausreichend, um genauere Aussagen über das Metastasierungsrisiko machen zu können. Zum einen ist die Zuordnung zu den einzelnen Invasionstiefen nicht immer eindeutig möglich, zum anderen wird exophytisches Wachstum bei der Bestimmung der Eindringtiefe nicht berücksichtigt. Der Level nach Clark ist also kein direktes Maß für das Tumolvolumen, das ja für die Prognose entscheidend ist.

Aus diesem Grunde ist man heute dazu übergegangen, die maximale vertikale Tumordicke nach Breslow (1975) als entscheidendes Kriterium für den weiteren Krankheitsverlauf zu betrachten. Ihre histologische Bestimmung ist reproduzierbarer als die der Invasionstiefe und liefert ein besseres Korrelat zum Tumolvolumen.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß der Mitoseindex eine weitere Verbesserung prognostischer Bestimmungen ermöglicht. Er ist definiert durch die maximale Anzahl von Mitosen pro mm^2 (Braun-Falco und Schmoeckel, 1981).

Da Tumordicke und Mitoseindex sich als zwei voneinander relativ unabhängige aussagekräftige prognostische Parameter erwiesen haben, werden nach Braun-Falco und Schmoeckel (1978) diese beiden Variablen kombiniert, indem ihr Produkt, der prognostische Index errechnet wird (Schmoeckel, 1981).

Sowohl Ulceration als auch Gefäßinvasion des Tumors sind weitere Faktoren, die die Prognose des malignen Melanoms negativ beeinflussen.

1.3.3. RISIKOGRUPPEN

Mit Hilfe der obengenannten prognostischen Faktoren ist es möglich, Melanompatienten in bestimmte Risikogruppen einzuordnen.

Erster und wichtigster Parameter ist das klinische Stadium. Für Patienten im Stadium II oder III ist in jedem Fall ein hohes Metastasierungsrisiko anzunehmen. Im Stadium I sind die histologischen Kriterien des Primärtumors für die Klassifikation entscheidend.

In Tab. 3 wird die zur Zeit an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München benützte und vom Tumorzentrum München empfohlene Einteilung wiedergegeben (Tumorzentrum München, 1984).

Tab. 3 Prognostische Klassifikation maligner Melanome im Stadium I
(aus: Braun-Falco, Plewig, Wolff, 1984)

<u>Niedriges</u>	Tumordicke < 0,75 mm <u>und</u>
Metastasierungsrisiko	Mitoserate < 5,0 Mitosen/mm ² <u>und</u>
(Metastasen < 10 %)	keine Regression, vaskuläre Invasion, Ulceration oder schwere Zellatypie
<u>Hohes</u>	Prognostischer Index > 13 <u>oder</u>
Metastasierungsrisiko	ulcerierte dicke Tumoren > 3,0 mm
(Metastasen ca. 75 %)	<u>oder</u> vaskuläre Invasion
<u>Mittleres</u>	alle übrigen Melanome
Metastasierungsrisiko	

1.4. T h e r a p i e

1.4.1. THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS IM STADIUM I

Bei klinisch eindeutiger Melanomdiagnose ist heute die frühzeitige großzügige Tumorexcision als Methode der Wahl unumstritten (Gall und Tonak, 1981; Konz, 1981). Ein Sicherheitsabstand von 5 cm am Stamm und 3 cm an den Extremitäten gilt derzeit als erforderlich. Es wird jedoch diskutiert, ob bei niedriger Tumordicke eine knappere Excision ausreichend ist (Gall und Tonak, 1981; Tumorzentrum München, 1984). Die Entfernung des gesamten subkutanen Fettgewebes wird generell empfohlen. Ob die Muskelfaszie als natürliche Barriere einen Schutz gegen eine Metastasierung darstellt und erhalten werden sollte, oder ob man sie entfernen sollte, wird derzeit unterschiedlich beurteilt (Gall und Tonak, 1981; Konz, 1981).

Bei nicht gesichertem Melanomverdacht wird entweder ein einzeitiges Vorgehen mit intraoperativer Kryostatschnittuntersuchung oder eine zweizeitige Operation empfohlen. Hierbei wird der verdächtige Herd mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm excidiert und die Wunde primär verschlossen. Bei anschließender histologischer Melanomdiagnose soll bei einer Tumordicke von mehr als 0,75 mm eine großzügige Nachexcision innerhalb von drei Wochen erfolgen (Tumorzentrum München, 1984).

Bei palpatorisch suspekten Lymphknoten muß eine Lymphknotenausräumung erfolgen. Die elektive prophylaktische Lymphknotendisektion bei unauffälligem Palpationsbefund wird kontrovers diskutiert. Fortner et al. (1981) und Balch und Soong (1983) beobachteten bei mittleren Tumordicken eine längere Überlebenszeit nach prophylaktischer Lymphknotenausräumung. In anderen Untersuchungen konnte dies nicht bestätigt werden (Polk, 1976; Veronesi et al., 1977).

Eine adjuvante Immun- und / oder Chemotherapie hat zum Ziel, nach operativ erreichter klinischer Tumorfreiheit eventuell verbliebene okkulte Mikrometastasen und Tumorzellen zu eliminieren, um eine Tumorprogression zu verhindern. Auf die Immuntherapie beim malignen Melanom wird in Kapitel 2 dieser Arbeit detailliert eingegangen. Bezüglich der Chemotherapie wird auf die Dissertation von Hohenleutner U. (1986) verwiesen. Allgemein läßt sich jedoch sagen, daß bisher die Wirksamkeit einer adjuvanten Immuno-Chemotherapie in kontrollierten Studien nicht eindeutig erwiesen werden konnte.

An einigen Zentren wird bei lokal inoperablen Tumoren sowie bei Lokalrezidiven und Transit-Metastasen (Stadium Ia, Ib) die regionale hypertherme Extremitätenperfusion durchgeführt. Die Gefäßversorgung der betroffenen Extremitäten wird hierbei vom Körperkreislauf isoliert und unter Zusatz von Melphalan bei einer Temperatur von 40° C über eine modifizierte Herz-Lungen-Maschine perfundiert (Tumorzentrum München, 1984). Eine prophylaktische postoperative Anwendung dieser Methode im Stadium I ist angesichts der oft gravierenden Nebenwirkungen sicherlich nicht generell zu empfehlen, wenn auch in einzelnen Studien eine Verminderung der Lokalrezidive bzw. eine Verbesserung der Fünf-Jahres-Überlebensraten beobachtet wurden (Schaffordt-Koops und Oldhoff, 1981; Tonak et al., 1981).

1.4.2. THERAPIE IM STADIUM II

Im klinischen Stadium II ist die Ausräumung des gesamten regionalen Lymphabflußgebietes erforderlich.

Der Nutzen einer adjuvanten Immuno-Chemotherapie ist ebenso wie im Stadium I bisher nicht eindeutig belegt.

Eine Nachbestrahlung nach Lymphknotenexstirpation kann insbesondere dann sinnvoll sein, wenn operativ eine vollständige Entfernung der Tumormassen nicht möglich ist (Tumorzentrum München, 1984).

1.4.3. THERAPIE IM STADIUM III

Nach bereits erfolgter Fernmetastasierung sinkt die Fünf-Jahres-Überlebensrate auf nahezu 0 % (Braun-Falco et al., 1983). Eine Therapie wird in diesem Fall also stets in palliativer Absicht erfolgen, das heißt mit dem Ziel, die Tumormasse zu reduzieren und eine Linderung der Beschwerden sowie eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen, auch wenn eine Heilung des Tumorleidens nicht möglich ist.

Solitäre Haut- oder Organmetastasen können in der Mehrzahl der Fälle chirurgisch angegangen werden (Konz, 1981).

In inoperablen Fällen kann häufig durch eine entsprechende Strahlentherapie noch eine Rückbildung der Metastasen oder eine analgetische Wirkung erzielt werden (v.Lieven und Lissner, 1981).

Für die systemische Therapie des malignen Melanoms im Stadium III stehen mehrere Methoden zur Wahl:

Jehn und Wilmanns (1981) geben einen Überblick über die Indikationen und Möglichkeiten einer Therapie mit Immunstimulantien, einer systemischen Hormontherapie mit Antiöstrogenen bzw. einer Mono- oder Mehrfachchemotherapie.

In jüngster Zeit wurde über überraschende Erfolge in der palliativen systemischen Melanomtherapie mit Interferon berichtet (Balch und Hersey, 1985; s. Kap. 2.2.1.2.)

2. AKTUELLER STAND DER IMMUN -
THERAPIE DES MALIGNEN ME -
LANOMS

2.1. Die Immunologie des
malignen Melanoms

2.1.1. BESONDERHEITEN IM KLINISCHEN VERLAUF

Hinweise auf die Bedeutung immunologischer Vorgänge beim malignen Melanom finden sich schon in der medizinischen Literatur der Jahrhundertwende. Eine auffallende Variabilität im zeitlichen Ablauf der Erkrankung - das Spektrum reicht von jahrelangem Stillstand und sogar spontaner Tumorregression bis zu fulminanten Verläufen von nur wenigen Wochen Überlebenszeit (Seigler , 1982) - hatte schon frühzeitig zu der Vermutung geführt, daß Interaktionen zwischen Tumorgewebe und Wirtsorganismus auf den Krankheitsverlauf entscheidenden Einfluß nehmen.

Bei 20 % aller superfiziell spreitenden Melanome werden partielle Spontanregressionen beobachtet. Histologisch zeigen sich in den Regressionszonen vermehrt mononukleäre Zellinfiltrate, wie sie in geringerer Ausprägung auch in der Umgebung anderer Melanomherde gefunden werden. Pigment und Melanomzellen sind nicht vorhanden (Macher und Sorg , 1981). Schon 1907 deutete Handley lymphozytäre Infiltrate als Anzeichen immunologischer Interaktionen zwischen Organismus und Tumorzellen. Eine positive Korrelation zwischen Ausmaß

der Zellinfiltration und besserer Prognose wurde beschrieben (Lewis , 1977), jedoch konnten diese Ergebnisse nicht in allen Studien bestätigt werden (Tritsch , 1972). Die Beobachtung, daß Tumorregression in einigen Fällen mit dem Auftreten von Infektionskrankheiten assoziiert war, veranlaßte Coley (1916) zu einer Studie über den Einfluß bestimmter bakterieller Infektionen auf den Ablauf der Erkrankung.

Neben partieller Regression wird gelegentlich auch eine spontane Rückbildung des gesamten Primärtumors beschrieben (Heite , 1966). Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor kann mit diesem Phänomen erklärt werden. In einigen dieser Fälle findet man ein umschriebenes depigmentiertes Areal, das als Ort des zurückgebildeten Primärtumors gedeutet wird (Sober , 1976; Landthaler und Braun-Falco, 1981).

Sutton-Nävi, benigne melaninproduzierende Bildungen mit Selbstheilungstendenz, die sich durch eine halo-artige Depigmentation im Randbereich auszeichnen, sind zusätzliche Hinweise auf die Fähigkeit der körpereigenen Abwehr zur spontanen Melanozytenelimination. Diese Nävi wurden nach Tumorexzision gehäuft bei Melanompatienten gefunden (Sober , 1976).

Auch über andere depigmentierte Hautveränderungen unter der Melanomtherapie wird berichtet. Kraus und Landthaler (1980) zum Beispiel beschreiben bei zwei Patienten ein Auftreten herdferner Vitiligo nach eingeleiteter Immunochemotherapie und in zwei weiteren Fällen die Entstehung einer Leukoderms im Bereich der Exzisionsstelle von Melanommetastasen.

Wenn auch die obengenannten Depigmentierungen im Sinne einer immunologischen Wirt-Tumor-Interaktion zu werten sind, so kann doch nicht generell von einer Spontanregression auf einen günstigeren Krankheitsverlauf geschlossen werden (Kraus und Landthaler, 1980). Vereinzelt wurde sogar über eine verschlechterte Prognose beim Auftreten partieller Regression berichtet (Macher und Sorg, 1981).

2.1.2. IMMUNMECHANISMEN

Um die Angriffspunkte und theoretischen Wirkprinzipien einer Immuntherapie maligner Erkrankungen deutlich zu machen, wird nachfolgend ein kurzer Überblick über Aufbau und Funktion des Immunsystems gegeben (Lawrence, 1986).

Zwei Systeme stehen der körpereigenen Immunabwehr generell zur Verfügung:

Träger des humoralen Abwehrsystems sind die im Knochenmark gebildeten B-Lymphozyten, die durch Kontakt mit einem frei zirkulierenden oder auf einer Zelloberfläche befindlichen Antigen aktiviert werden und sich zu Plasma- oder Gedächtniszellen differenzieren. Plasmazellen geben aktiv Antikörper ab, während die Gedächtniszellen als Grundlage für eine dauerhafte Immunität im Organismus verbleiben.

Für die zelluläre Immunabwehr sind in erster Linie die im Knochenmark gebildeten und im Thymus geprägten T-Lymphozyten von Bedeutung. Anhand bestimmter Oberflächenmoleküle lassen sich biochemisch zwei Zelltypen

unterscheiden: T4-Zellen, die sich nach ihrer Funktion in T4-Inducer- und T4-Helferzellen einteilen lassen, sowie T8-Zellen mit zytotoxischer sowie Suppressorfunktion. Die spezifischen Aufgaben dieser vier Zellgruppen sind in Tabelle 4 erläutert.

Ebenfalls eine wichtige Rolle in der zellulären Abwehr spielen natürliche Killerzellen und Makrophagen. Natürliche Killerzellen töten spontan infizierte Zellen oder Tumorzellen ab. Sie benötigen dazu keinen Antigenkontakt. Makrophagen phagozytieren als fremd erkannte Zellen und tragen nach spezifischer Proteolyse antigene Proteinfragmente zusammen mit Histokompatibilitätsantigenen auf ihrer Zelloberfläche, so daß sie von T4-Zellen erkannt werden können. Durch Abgabe löslicher Proteine, sogenannter Monokine (z.B. Interleukin-1) aus Makrophagen werden T-Zellen unspezifisch aktiviert, die wiederum durch Produktion sogenannter Lymphokine (z.B. Interleukin-2, Gamma-Interferon) die Differenzierung von zytotoxischen, Suppressor- und Helfer-T-Zellen induzieren.

Beim malignen Melanom finden sich neben den beschriebenen klinischen Anzeichen zahlreiche laborchemische und histologische Hinweise auf Immunreaktionen am Tumor:

In den sechziger Jahren wurden erstmals spezielle melanomspezifische Tumorantigene postuliert, die vom Immunsystem als Fremdanigene erkannt werden und somit eine Immunantwort induzieren können. Morton et al., (1968) gelang erstmals der Nachweis zytoplasmatischer, nukleärer und membrangebundener tumorspezifischer Antigene, die sich von Blutgruppen- und Histokompatibilitätsantigenen unterscheiden.

Im Serum von Melanompatienten konnten mittels Immunfluoreszenzmethoden zirkulierende IgG-Antikörper sowohl gegen zytoplasmatische als auch Oberflächenmembrantigene nachgewiesen werden (Misgeld, 1973). Membrantikörper scheinen individuelle Tumorspezifität zu besitzen, während zytoplasmatische Antikörper Kreuzreaktionen mit allogenen Tumorzellen eingehen (Seigler, 1982).

Von keinesfalls geringerer Bedeutung ist die zellgebundene Abwehr gegenüber Melanomzellen. Lympho-plasmazelluläre Infiltrate, die sich in der Umgebung der Melanomherde und in besonderer Ausprägung in Tumorregressionszonen finden, geben Hinweise auf den Ablauf zellulärer Immunreaktionen (Macher und Sorg, 1981). Eine direkte zytotoxische Wirkung von Lymphozyten und Makrophagen konnte beobachtet werden (Kokoschka, 1979). Auch Mastzellen, die sich vermehrt in der Umgebung von Melanomherden nachweisen ließen, wurden als Hinweis auf Abwehrmechanismen gegenüber Tumorzellen gedeutet (Czarnetzki et al., 1982).

Tab 4 Immunkompetente Zellen des zellulären Immunsystems
und ihre Funktion

<u>Zelltyp</u>	<u>Funktion</u>
natürliche Killerzellen	spontane Abtötung von infizierten oder Tumorzellen
Makrophagen	1) Phagozytose und Präsentation des Antigens auf der Zelloberfläche 2) Ausschüttung unspezifischer Mono- kine zur T-Zell-Aktivierung
T4-Inducerzelle	verantwortlich für die Reifung von T-Lymphozyten
T4-Helferzelle	Freisetzung von Lymphokinen: Induktion der Proliferation von B- Zellen, zytotoxischer Lymphozyten und natürlicher Killerzellen
zytotoxische Zellen (T8)	direkte Zytolyse infizierter fremder oder maligner Zellen
T8-Suppressorzelle	Dämpfung der B- und T-Zellaktivität, verantwortlich für das Abschalten der Immunantwort

2.1.3. IMMUNDEFIZIENZ BEIM MALIGEN MELANOM

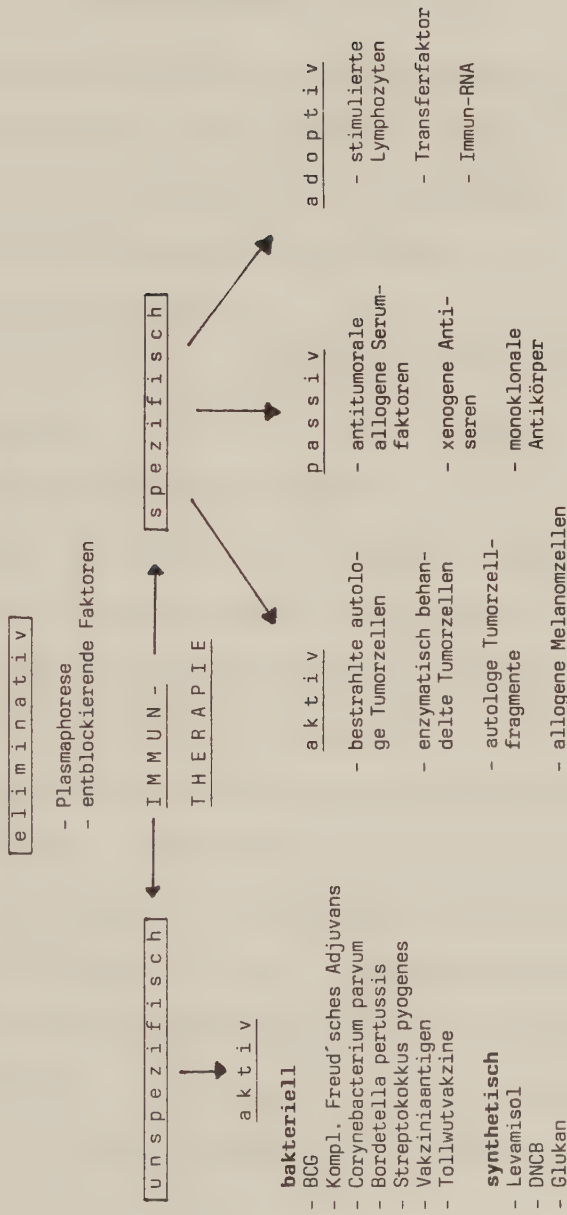
Da die oben geschilderten Immunmechanismen theoretisch einem progredienten Tumorwachstum entgegenwirken müßten, werden verschiedene Faktoren diskutiert, die eine Dissemination des Tumors ermöglichen könnten.

Man geht davon aus, daß im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine Insuffizienz des Abwehrsystems auftritt und damit eine Metastasierung des Tumors ermöglicht wird. In einigen Studien wurde versucht, dies durch Testung der verzögerten zellulären Immunantwort, zum Beispiel gegenüber 2,4-Dinitrochlorbenzol (DNCB), einem hochpotenten Kontaktallergen, nachzuweisen. Camacho et al. (1981) berichten über eine Korrelation der Immunreaktion mit dem Erkrankungsstadium, im Stadium II auch mit der Prognose. Von anderen Autoren wurden diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt (Roses et al., 1979; Ehring und Loth, 1981). Weber et al. (1981) konnten durch Beobachtung der Antikörpertiter gegen das Epstein-Barr-Virus im Verlauf einer Immuntherapie mit BCG (Bacillus Calmette Guérin) eine Koinzidenz zwischen Tumorwachstum und verminderter Immunabwehr feststellen. Morton (1970) hatte schon in den sechziger Jahren eine Abhängigkeit der Melanomantikörper-Titer vom klinischen Stadium der Erkrankung aufgezeigt. An acht Patienten mit disseminiertem malignen Melanom konnte zudem eine deutliche Korrelation zwischen der Sensibilisierbarkeit gegenüber DNCB und der Ansprechrate auf intraläsionale Immuntherapie mit BCG nachgewiesen werden.

Ein Versagen der Abwehrmechanismen wurde in der Literatur häufig unter dem Stichwort "Tumor-Enhancement" erklärt: Im Serum von Melanompatienten wurden "blockierende Faktoren" nachgewiesen, die als Antigen-Antikörperkomplexe gedeutet wurden (Sjögren et al., 1971). Man stellt sich vor, daß mit zunehmendem Geschwulstwachstum vermehrt Tumorantigenen zur Verfügung steht, um mit den nach Sensibilisierung des Organismus gebildeten Antikörpern zu reagieren. Die hierbei entstehenden Antigen-Antikörperkomplexe hemmen kompetitiv die T-Zell-abhängige zytotoxische Reaktion und führen somit zu verstärktem Tumorwachstum (Enhancement) (Tritsch, 1976). Auch eine erworbene Immuntoleranz durch langzeitige unterschwellige Belastung des Immunsystems mit Antigenen oder ein Überschuß frei zirkulierender Tumorantigene wurden angeschuldigt, die Abwehrschwäche im fortgeschrittenen Melanomstadium zu verursachen (Kokoschka, 1979). Als wesentlicher Faktor gilt jedoch heute die Aktivierung von T-Suppressorzellen, die eine Anti-Tumorreaktion durch T-Helferzellen verhindern (Balch und Hersey, 1985). Bei Melanompatienten im Stadium I und II konnte eine vermehrte Suppressorzell-Aktivität in Verbindung mit einer Tumorprogression nachgewiesen werden (Werkmeister et al., 1980).

Von manchen Autoren wird postuliert, nicht ein Immundefizit, sondern eine Änderung der Antigenität der Melanomzellen sei für eine Dissemination des Tumors verantwortlich zu machen. Begründet wird dies mit der nachgewiesenen Heterogenität der Tumorzellen unter der Annahme einer Selektion von Zellklonen, die aufgrund ihrer veränderten antigenen Determinanten einer immunologischen Abstoßungsreaktion nicht mehr zugänglich sind (Macher und Sorg, 1981).

Schema 1 Überblick über bisher angewandte Methoden in der Immuntherapie



2.2. T h e r a p e u t i s c h e A n s ä t z e

Aufgrund der Forschungsergebnisse in der Tumorimmunologie wurden diverse Therapieformen mit dem Ziel entwickelt, über eine Manipulation immunologischer Vorgänge den Krankheitsverlauf des malignen Melanoms günstig zu beeinflussen. Schema Nr. 1 soll einen Überblick über die zahlreichen bisher angewandten Methoden der Immuntherapie geben.

2.2.1. UNSPECIFISCHE IMMUNTHERAPIE

Prinzip dieser Therapieform ist es, durch Zufuhr von Antigenen bakterieller, synthetischer oder pflanzlicher Art eine unspezifische Stimulation des Abwehrsystems zu erreichen und damit eine verstärkte Immunreaktion gegenüber Tumorantigenen zu induzieren. Da es sich hierbei um den Versuch einer aktiven Immunisierung handelt, muß der Organismus noch die Fähigkeit besitzen, auf zugeführtes Antigen mit einer entsprechenden Immunantwort zu reagieren. Voraussetzung für eine wirksame Therapie ist also ein suffizientes Immunsystem, weshalb vor Beginn der Behandlung der Immunstatus des Patienten erhoben werden sollte. Dies muß auch schon deshalb gefordert werden, weil dadurch unerwünschte Nebenwirkungen durch Zufuhr eines Antigens bei anergischer Reaktionslage des Patienten vermieden werden können. Eine Zusammenstellung häufig angewandter Methoden zur Überprüfung des Immunstatus findet sich in einer Arbeit von Niebauer und Kokoschka (1981). Zusätzlich empfiehlt sich die Testung der verzögerten zellulären Immunantwort, zum Beispiel durch Beurteilung der Reaktion auf DNCB nach entsprechender Sensibilisierung (Burg und Braun-Falco, 1977).

2.2.1.1. Mikrobielle Antigene

Die zur unspezifischen Immunstimulation bisher am häufigsten angewandte Substanz ist BCG (Bacillus Calmette Guerin) (Macher, 1981). Der Impfstoff findet sowohl in lokaler als auch systemischer Applikationsform Anwendung. Zahlreiche retrospektive aber auch prospektive randomisierte Studien wurden zu diesem Thema bereits veröffentlicht (Cascinelli et al., 1983). Zum Zwecke einer direkten Gegenüberstellung zu unserer Studie wird auf die Immuntherapie mit BCG im Kapitel 2.3. detailliert eingegangen.

Ein aus dem ubiquitären grampositiven Anaerobier Corynebacterium parvum gewonnener, hitze- und formalininaktivierter Totimpfstoff hat bei Scott (1974) Antitumoreigenschaften und Induktion einer Immunpotenzierung gezeigt. Schon bald darauf wurde über erste Erfolge bei intraläsionaler, subkutaner bzw. intravenöser Applikation berichtet (Übersicht bei Hilal et al., 1981). Lawrence et al. fanden bei einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen BCG und Corynebacterium parvum im Stadium I keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapieformen, im Stadium II jedoch ein verlängertes erscheinungsfreies Intervall bei Anwendung von C. parvum (Kaiser et al., 1981). Balch et al. (1982) berichten hingegen über Erfolge im Stadium I, während Hilal et al. (1981) keinerlei positiven Effekt unter kombinierter intravenöser und subkutaner Therapie mit C. parvum sahen.

Auch die intraläsionale Anwendung von Vakzinevirus, des attenuierten Pockenimpfstoffes, wird in der Literatur beschrieben (Burdick, 1960; Milton et al., 1966; Everall et al., 1975). Bei einer an 80 Patienten durchgeführten Inokulation von Melanometastasen konnte bei zuvor nicht immunisierten Patienten in über 50 % der Fälle eine lokale Tumorregression erreicht werden (Milton, 1977).

Anwendung als unspezifische Immunadjuvantien beim malignen Melanom fanden darüberhinaus das Komplette Freud'sche Adjuvans, bestehend aus Mineralöl, einem Emulgator und abgetöteten Mykobakterien (Tritsch, 1976), Mykobakterium smegmatis (Thiers, 1982), Streptokokkus pyogenes (Czarnetzki et al., 1982) und Bordetella pertussis (Kokoschka, 1979). Auch über Tumorregression nach Impfung mit Tollwutvakzine (Sober, 1976) wurde berichtet.

2.2.1.2. Synthetische Antigene

Um die Nebenwirkungen mikrobieller Antigene zu umgehen und eine bessere Dosierbarkeit zu gewährleisten, wurden Versuche mit synthetischen Immunadjuvantien unternommen.

Levamisol, das linksdrehende Enantiomer des Tetramisol, ist seit 1968 als Antihelminthicum auf dem Markt. Bei Tumorpatienten wurde eine Stimulation der zuvor unterdrückten zellulären Immunantwort durch Levamisol induziert (Tripodi et al., 1973). Eine Steigerung der Reaktion über das normale Maß hinaus konnte nicht nachgewiesen werden.

Es wird beschrieben, daß die Substanz zur Normalisierung der Phagozyten- und T-Lymphozytenfunktion führt und darüberhinaus in vivo eine T-Zelldifferenzierung induziert. Nach Behandlung mit Levamisol wurde in Patientenseren ein Faktor nachgewiesen, der auch in vitro eine Lymphozytenstimulation bewirkt. Wegen dieser thymomimetischen Eigenschaften wurde Levamisol bei einer Reihe von Erkrankungen mit vermuteter Störung des Immunsystems erprobt (Symoens, 1979).

Spitler und Sagebiel (1980) führten eine randomisierte Studie durch, in der 104 Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko (Melanome mit Clark-Level II - V, Schleimhautmelanome bzw. kutane, subkutane oder Lymphknotenmetastasen) mit Levamisol behandelt wurden. Gegenüber 99 Patienten, die ein Placebo erhalten hatten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Krankheitsverlauf. Der Beweis für die Wirksamkeit der Substanz in der adjuvanten Melanomtherapie steht bislang aus. Auch bei dieser Behandlung wurden Nebenwirkungen wie Leukopenie und Idiosynkrasiereaktionen verschiedenster Ausprägung - vom Exanthem bis zur Agranulozytose - beschrieben. Ein Vorteil gegenüber der Anwendung mikrobieller Antigene besteht aus diesem Grunde nicht.

DNCB (2,4 - Dinitrochlorbenzol) wirkt über seine Eigenschaft als obligatorisches, hochpotentes Kontaktallergen. Als Hapten bindet sich DNCB an ein Protein der Epidermis. Das so entstandene Vollantigen löst eine T-Zell-spezifische Immunreaktion vom Spättyp aus (Djawari, 1981). Erstmals wurde DNCB unter der Vorstellung einer T-Zell-Aktivierung zur Therapie von Basaliomen und Hautkarzinomen erfolgreich angewandt (Helm und Klein, 1965). 1969 wurde von Malek-Mansour nach Testung der DNCB - Sensibilisierbarkeit zur Bestimmung des Immunstatus zufällig eine Tumorregression beobachtet, was den Anlaß zu späterer

erfolgreicher therapeutischer Anwendung bei Primärtumoren, kutanen Melanommetastasen und sogar Lymphknoten- und Lungenmetastasen gab (Überblick bei Djawari, 1981). Bei der adjuvanten Immuntherapie mit DNCB werden ebenfalls Erfolge beschrieben (Weidner und Djawari, 1979): Bei 57 Patienten im Stadium I und II erfolgte im Bereich der Operationsnarbe eine wiederholte Applikation von DNCB in Vaseline. Nach einem - für prognostische Aussagen leider zu kurzen - Zeitintervall von 22 Monaten war bei keinem Patienten ein Tumorrezidiv aufgetreten.

An sehr kleinen Patientenkollektiven wurden weitere chemische Immunstimulantien erprobt: Beschrieben wird zum Beispiel die intraläsionale Anwendung von Glukan, ebenfalls ein Stimulans des Retikulo-Endothelialen Systems (RES) (Lewis, 1977), das über Makrophagenaktivierung zur immunologischen Zerstörung von Tumorgewebe führt (Mansell et al., 1976). Polyribonukleinsäuren (Poly-A und Poly-U) führten tierexperimentell zu gesteigerter Antikörperproduktion und Hemmung von Tumorwachstum. Am menschlichen Mammakarzinom wurden erste Erfolge mit Ribonukleinsäuren beschrieben (Cascinelli, 1983). Eine Erprobung am malignen Melanom steht derzeit noch aus.

Interferone, Glykoproteine mit immunregulatorischen und antiviralen Eigenschaften (Gresser, 1977), zeigten sowohl im Tierversuch als auch in In-vitro-Experimenten einen proliferationshemmenden Effekt an Melanomzellen (Thiers, 1982). Von Reid et al. (1981) wurde postuliert, daß Interferon direkt über eine Stimulation des Immunsystems Zellwachstum, Invasivität und Metastasierungstendenz maligner Tumoren hemmt. Andere Autoren beschreiben darüberhinaus auch eine direkte Wirkung der Substanz auf die Tumorzelle (Bart et al., 1980).

Man unterscheidet Alpha-Interferone, die von Leukozyten synthetisiert werden und verschiedene Subtypen aufweisen, Beta-Interferon, das von Fibroblasten gebildet wird, und das zu den Lymphokinen zählende (also nach Mitogen- oder Antigenstimulation von T-Zellen produzierte) Gamma-Interferon, dem die größten immunmodulatorischen Eigenschaften zugesprochen werden.

Es stehen derzeit gentechnologisch ("rekombinante") oder in Zellkultur gewonnene ("natürliche") Interferone zur Verfügung (Domke und Kirchner, 1985).

Maricic et al. (1981) beobachteten am malignen Melanom Tumorregression nach intraläsionaler Anwendung von Interferon. Diese Ergebnisse wurden von Horoszewicz et al. bestätigt (Bermann und Frankfort, 1982).

Neuere klinische Studien wurden bisher vorwiegend an Patienten mit metastasierendem malignen Melanom unter Anwendung von Alpha-Interferon durchgeführt (Ortaldo et al., 1983; Kirkwood und Ernstoff, 1985). Während mit natürlichem Alpha-Interferon nur geringe Erfolge zu verzeichnen waren (Retsas et al., 1983; Goldberg et al., 1984; Krown et al., 1984), konnten bei Anwendung von rekombinantem Alpha-Interferon beim metastasierenden Melanom in 20 % der Fälle Regressionen erzielt werden, davon waren 30 % Totalremissionen (Golub und Burk, 1982; Creagan et al., 1983; Robinson et al., 1984; Kirkwood et al, 1985).

Berichte über eine wirkungsvolle Kombination von Alpha-Interferon mit Cimetidin (Borgstrom et al., 1982) konnten in weiteren Studien nicht bestätigt werden (Kirkwood und Ernststoff, 1985).

Kirkwood et al. (1985) verglichen Wirksamkeit und Toxizität von rekombinantem Alpha-2-Interferon bei intramuskulärer und intravenöser Anwendung. Während sich beide Applikationsformen als wirksam erwiesen, traten Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion erforderlich machten (Leukopenie, Anstieg der Leberwerte, Müdigkeit, Verwirrheitszustände) bei intramuskulärer Anwendung schon bei wesentlich niedrigerer Dosierung auf als bei intravenöser Therapie.

Die Resultate der bisherigen Behandlungsversuche mit Alpha-Interferon am metastasierenden malignen Melanom sind erfolgversprechend, und es ist wahrscheinlich berechtigt, eine größere Effektivität einer Interferontherapie in weniger weit fortgeschrittenen Tumorstadien, insbesondere in der adjuvanten Anwendung bei Patienten mit höherem Metastasierungsrisiko, zu erwarten. Leider liegen hierzu noch keine Untersuchungsergebnisse vor. Hoffnungen werden auch auf die Anwendung von Gamma-Interferon gesetzt, dem ein wesentlich größeres immunmodulatorisches Potential zugeschrieben wird als dem Alpha-Interferon.

Weiterhin wird zu untersuchen sein, ob durch Kombination von Alpha- und Gamma-Interferon eine synergistische Wirkung zu erzielen ist, da bekannt ist, daß sie ihre Wirkung an verschiedenen Rezeptoren entfalten (Ritzert, 1986).

Interleukin-2 wird ebenfalls als Lymphokin von T4-Helferzellen abgegeben und wirkt als Wachstumsfaktor für immunkompetente Zellen. In in-vitro-Versuchen und Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, daß Interleukin sowohl die Proliferation von T-Zellen und natürlichen Killerzellen induziert als auch ihre zytotoxische Aktivität steigert (Herberman, 1984).

Rosenberg et al. (1985) veröffentlichten vielversprechende Ergebnisse einer kombinierten systemischen Therapie mit Interleukin-2 und Lymphokin-aktivierten Killerzellen (LAK-Zellen, s. Kap. 2.2.2.3.). Nachdem sie im Tierversuch eine Regression von Lungen- und Lebermetastasen verschiedenster Primärtumoren nachgewiesen hatten (Mulé et al., 1984, Lafreniere und Rosenberg, 1985), wurden 25 Patienten mit verschiedenen metastasierenden Tumoren mit Interleukin-2 und LAK-Zellen behandelt. Beide Substanzen hatten einzeln appliziert in früheren Studien zu keiner Tumorregression geführt (Rosenberg, 1984; Lotze et al., 1985). Bei 10 Patienten zeigte sich nach kombinierter Therapie eine partielle Regression, bei einem Patienten eine vollständige Remission. Unter den 25 Patienten waren 7 Melanompatienten. Bei ihnen ergab sich in 3 Fällen kein Effekt der Therapie, dreimal eine partielle Regression und einmal eine vollständige Remission. Als schwerwiegende Komplikation trat neben Fieber, Schüttelfrost und Übelkeit bei einem Großteil der Patienten eine erhebliche Flüssigkeitsretention bis hin zum Lungenödem auf. Alle Nebenwirkungen erwiesen sich jedoch nach Therapieende als reversibel.

Die überraschenden Behandlungsergebnisse einer Kombination von Interleukin-2 und adoptiver Immuntherapie bei offensichtlicher Unwirksamkeit der Einzelsubstanzen erklären sich die Autoren über eine Proliferationsinduktion aktivierter LAK-Zellen unter Beibehaltung ihrer Anti-Tumor-Aktivität durch in vivo appliziertes Interleukin-2.

Behandlungsergebnisse einer Anwendung in der adjuvanten Tumorthherapie liegen derzeit leider noch nicht vor.

2.2.1.3. Pflanzliche Antigene

Auch pflanzliche Antigene wurden in der aktiven unspezifischen Immuntherapie angewandt.

Phytohämagglutinin, ein pflanzliches Mitogen, induziert die Transformation von Lymphoblasten und die Ausschüttung von Lymphokinen (immunologisch aktive Substanzen, s. Kap. 2.1.2.). Von Cheema und Hersh (1972) wurden Lymphozyten aus Patientenserum in vitro mit Phytohämagglutinin aktiviert und anschließend in subkutane Metastasen injiziert. Bei 20 von 21 behandelten Tumorknoten erfolgte eine lokale Regression.

Der Vollständigkeit halber seien noch Lentinane, Concanvalin A und Amphotericin B erwähnt, die ebenfalls als unspezifische Immunadjuvantien Anwendung fanden (Kokoschka, 1979). Wegen ihrer derzeit zu geringen klinischen Relevanz wird hier jedoch nicht näher auf diese Substanzen eingegangen.

2.2.2. SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE

Ziel der spezifischen Immuntherapie ist es, die speziell gegen den Tumor gerichteten körpereigenen Abwehrmechanismen zu stimulieren. Man unterscheidet hierbei zwischen aktiver, passiver und adoptiver Form der Therapie.

2.2.2.1. Spezifisch - aktive Immuntherapie

Bei diesem ältesten immuntherapeutischen Verfahren bei Krebspatienten werden Tumorantigene zur Stimulation des Abwehrsystems eingesetzt. Erfolgversprechende Tierversuche (Stuhlmiller und Seigler, 1975; Hanna und Peters, 1978; Ashley et al., 1980) ermutigten zur Anwendung autologer (vom Patienten selbst stammender) und allogener (aus fremden Melanomzellstämmen gewonnener) Tumorzellen.

Die Aufarbeitung des Tumors wird hierbei auf unterschiedliche Weise durchgeführt (Lewis, 1978): Lebende Zellen werden radiologisch inaktiviert und intrakutan appliziert, um bestimmte Lymphknotengruppen zu aktivieren. Auch autologe Tumorzellfragmente unterschiedlichen Reinheitsgrades wurden angewandt. Eine enzymatische Vorbehandlung der Tumorzellen wird mit dem Ziel durchgeführt, Antigenkomponenten auf der Zelloberfläche freizulegen. Meist wird zu diesem Zweck Vibrio - cholerae - Neuraminidase benutzt.

Eine große Anzahl von Studien wurde zum Thema spezifisch aktive Immuntherapie bereits veröffentlicht. In vielen Fällen wurde die spezifische Therapie auch mit unspezifischen Methoden, so zum Beispiel der Immuntherapie mit BCG, kombiniert. Die wichtigsten Arbeiten und ihre Ergebnisse sind in Tabelle Nr. 5 aufgeführt.

Die Beurteilung der Therapieversuche mit spezifisch-aktiver Immunstimulation stößt auf Schwierigkeiten, da die Ergebnisse der Arbeiten ebenso divergieren wie die Zusammensetzung des Patientengutes, die Tumorzellpräparation, die Dosierung und die Begleittherapie. Strukturgleiche, nicht immuntherapierte Kontrollgruppen sind in der Mehrzahl der Fälle nicht vorhanden. Sicherlich könnten die vereinzelt erfolgversprechenden Studien angesichts der geringen Erfolgsquoten alternativer Behandlungsmethoden zumindest einen Versuch mit aktiver spezifischer Immuntherapie rechtfertigen. Da aber andererseits in einigen Fällen Tumor-Enhancement beschrieben wurde, scheint derzeit noch Zurückhaltung gegenüber dieser Therapieform angebracht.

Tab. 5 Übersicht über die Studien spezifischer aktiver Immuntherapie

AUTOREN	THERAPIE	PATIENTEN	ERGEBNIS
Mc Carthy et al. 1973	autologe Tumorzell- vakzine	Stadium III	Ansprechen der Therapie bei 12 % der Patienten
Tritsch, 1976	autologe Tumorzellen	Stadium I	kein positiver Effekt
Eilber und Morton 1976	BCG + allogene Tumor- zellen vs. BCG vs. keine Nachbehandlung	Stadium II	günstiger Effekt der adjuvanten Immuntherapie aber kein Effekt der Tumorzellen
Mc. Illmurray et al. 1977	autologe Tumorzellen + BCG	Stadium II	evtl. Tumor-Enhancement
Hedley et al. 1978	Chemotherapie + BCG + autologe Tumorzellen vs. Chemotherapie + BCG	Stadium II	Unwirksamkeit allogener Tumorzellen, evtl. Tumor- Enhancement
Kokoschka und Micksche 1978	autologe Tumorzell- membranpräparationen + BCG	Stadium II	verlängertes rezidivfr. Intervall u. Überlebenszeit
Seigler et al. 1979	autologe bzw. allogene Tumorzellen + BCG	Stadium I/II L III-V	verlängerte Überlebens- zeit
Aranha et al. 1979	autologe Tumorzellen + BCG	Stadium II/III	kein positiver Effekt

2.2.2.2. Spezifisch - passive Immuntherapie

Das Prinzip der passiven Immuntherapie beruht auf der Übertragung der Immunreagibilität durch Transfusion antitumoraler Serumfaktoren (Lewis, 1978). Dieses Behandlungsverfahren wurde bisher nur selten durchgeführt, nicht zuletzt wegen der Schwierigkeit, wirklich tumorspezifische Antikörper zu isolieren.

Zur Anwendung kamen allogene Antiseren, die von Spendern mit natürlich aufgetretener Tumormunität oder -remission auf Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf übertragen wurden. Vereinzelt wurden bei diesen Versuchen Erfolge beschrieben, wobei jedoch keine Daten über längere Nachbeobachtungszeiten vorliegen (Tritsch, 1976).

Auch unter Injektion xenogener Antiseren von Kaninchen, Schimpansen und anderen Tieren konnte eine Transformation des Immunsystems beobachtet werden (Mann, 1975).

Obgleich in einigen Studien mit passiver Immuntherapie gute Ergebnisse erzielt wurden, lassen sich doch zahlreiche Argumente gegen die Anwendung dieser Behandlungsform anführen. Zum einen wirkt die passive Immunisierung nur über humorale, nicht jedoch über die für die Tumoralabwehr als bedeutender angesehenen zellulären Abwehrmechanismen (Kokoschka, 1979). Zum anderen bestehen nicht geringe Risiken bei der Transfusion allo- oder xenogener Antiseren. Hierbei seien die Gefahr des anaphylaktischen Schocks bei der Transfusion von Fremdproteinen, im Tierversuch nachgewiesenes Tumor-Enhancement (Lewis, 1978) oder das

Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach Ablagerung von Immunkomplexen in der Niere (Loughridge und Lewis, 1971) genannt.

Erfolgversprechende Ansätze für eine spezifisch passive Immuntherapie ergeben sich durch die erstmals von Köhler und Milstein (1975) entwickelte Technologie, monoklonale Antikörper gegen Tumorantigene herzustellen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Antisera, die Gemische verschiedener Antikörper mit verschiedener Spezifität enthalten, sind monoklonale Antikörper Immunglobuline, die in Kultur aus Zellen einheitlichen Ursprungs (Klonen) gebildet werden. Sie sind gegen eine bestimmte Molekülstruktur gerichtet und binden daher nur ein spezifisches Antigen (Gramatzki und Kalden, 1985).

Die Herstellung von monoklonalen Antikörpern ist heute nach der Technik von Köhler und Milstein (1975) schon zur Routinemethode geworden. Sie werden von Zellhybriden produziert, die aus der Fusion von Mäuse-Plasmozytomzelllinien und B-Lymphozyten aus der Mäusmilz hervorgehen. Myelomzelllinien können in vitro bei unbegrenztem Wachstum gehalten werden und produzieren monoklonales Immunglobulin. Die B-Zellen werden vor der Entnahme in vivo mit dem Antigen stimuliert, gegen das der monoklonale Antikörper gerichtet sein soll. Die Kultur wird in aminopterinhaltigem Medium angesetzt, wodurch die Purinsynthese in nicht fusionierten Plasmazellen gehemmt wird. Nicht fusionierte Milzzellen sterben aufgrund ihrer begrenzten Lebensdauer rasch ab. Es verbleiben nur Hybride aus B-Lymphozyten und Plasmozytomzellen, die unbegrenzt monoklonale Antikörper produzieren (Gramatzki und Kalden, 1985; Müller, 1985).

Aufgrund ihrer unbegrenzten Verfügbarkeit und der Herstellbarkeit beliebig hoher Titer haben monoklonale Antikörper heute schon ihren festen Platz als Standardreagenzien zur Antigenanalyse. Sie werden beispielsweise eingesetzt zur Charakterisierung von Tumoroberflächenmerkmalen bei der Differenzierung von Subpopulationen der T-Lymphozyten. Die Bestimmung der Differenzierungsstadien im lymphatischen System mit Hilfe monoklonaler Antikörper ermöglicht eine genauere Diagnostik von Leukämie- und Lymphomerkkrankungen. Darüberhinaus finden monoklonale Antikörper bei der Bestimmung serologischer Tumormarker und in ersten Versuchen bei der Tumorsuche in vitro (Redding et al., 1983) und Metastasenlokalisation in vivo (Mach et al., 1983) Anwendung.

In der Tumorthherapie wurden bei systemischer Applikation monoklonaler Antikörper erste Erfolge bei hämatolymphatischen Erkrankungen erzielt (Gramatzki und Kalden, 1985; Müller 1985).

Zu Hoffnung geben derzeit Veröffentlichungen Anlaß, die einen positiven Effekt an menschlichen Tumoren durch kovalente Bindung zytotoxischer Substanzen an membrangerichtete Antikörper beschreiben. Unter der Vorstellung, mit Hilfe melanomspezifischer Antikörper ohne Schädigung gesunden Gewebes Zytostatika, Radioisotope, Toxine oder Enzyme direkt an den Ort des malignen Geschehens applizieren zu können, koppelten Ghose et al. (1975) schon vor über zehn Jahren Chlorambuzil an Antikörper eines Ziegen-Melanomantisersums und beschrieben unter dieser Therapie Erfolge bei Melanompatienten. Erste Versuche mit Konjugaten aus monoklonalen Antikörpern und zytotoxischen Substanzen wurden jedoch erst in den letzten Jahren unternommen.

Bumol und Reisfeld (1982) charakterisierten mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers 9.2.27 einen Antigenkomplex auf der Oberfläche menschlicher Melanomzellen, bestehend aus einem Glykoprotein und einer Proteoglykankomponente. In einem daraufhin angelegten Versuch wurde in vitro an menschlichen Melanomzellen und im Tierexperiment an Mäusen mit implantierten menschlichen Melanomen sowohl der monoklonale Antikörper 9.2.27 alleine als auch ein Konjugat aus dem Antikörper und einem Diphtherietoxinfragment getestet. Beide Applikationen bewirkten ähnliche serologische Veränderungen, jedoch konnte nur das Konjugat in vitro die Proteinsynthese der Melanomzellen dauerhaft hemmen. In vivo konnte sowohl durch Gabe monoklonaler Antikörper alleine als auch durch Verabreichung des Konjugates eine signifikante Suppression des Tumorwachstums beobachtet werden (Bumol et al., 1983).

Schroff et al. (1985) behandelten 24 Melanompatienten mit metastasierenden Tumoren systemisch mit dem monoklonalen Antikörper 9.2.27. 24 bis 96 Stunden später konnte der Antikörper im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist, daß der Sättigungsgrad der Tumorzellen mit dem Antikörper zwar bei einzelnen Patienten dosisabhängig war, daß jedoch bei den verschiedenen Patienten erhebliche Unterschiede in der zur Sättigung erforderlichen Dosierung bestanden.

Der monoklonale Xenoantikörper IgG3 aus Mäusen, der das Zelloberflächenantigen G_{D3} auf Melanomzellen und anderen Zellen neuroektodermalen Ursprungs identifiziert, wurde von Houghton et al. (1985) bei 12 Patienten mit metastasierendem malignen Melanom

therapeutisch eingesetzt. Bei einer Dosierung von 80 mg/m^2 Körperoberfläche zeigten sich Entzündungsreaktionen wie Urtikaria, Juckreiz, Erythem und subkutane Ekchymosen in der Umgebung der Tumoreareale. Histologisch konnten lymphozytäre und Mastzellinfiltrationen, Mastzelldegranulation und Komplementablagerungen beobachtet werden. Bei drei Patienten trat eine nennenswerte Tumorregression auf.

2.2.2.3. Spezifisch - adoptive Immuntherapie

Diese Behandlungsform beruht auf der Übertragung spezifischer zellvermittelter Immunität durch Transfusion immunkompetenter Zellen wie Lymphozyten, Monozyten oder Makrophagen nach In-vitro- oder In-vivo-Stimulation.

Erstmals wurde diese Therapie von Nadler und Moore (1968) angewandt. Sie führten an 80 Melanompatienten Tumoraustauschtransplantationen durch und beobachteten nach anschließender wechselseitiger Lymphozytentransfusion in 20 % der Fälle eine Tumorregression.

Mit der Absicht, bei dieser Therapieform auftretende Histoinkompatibilitätsprobleme zu umgehen, wurden Behandlungsversuche mit nicht immunogenen Fragmenten lymphoider Zellen unternommen.

Durch Transferfaktor, eine aus Lymphozyten gewonnene Substanz, kann eine zellvermittelte spezifische Immunität vom Spender auf einen Empfänger übertragen werden. Dorval et al. beschrieben nach Applikation von Transferfaktor eine Steigerung der immunologischen Reaktionsfähigkeit, assoziiert mit einer Verlängerung des erscheinungsfreien Intervalls und der Überlebenszeit (Seigler, 1982).

Von Blume et al. (1981) wurde Transferfaktor postoperativ bei 100 Melanompatienten im Stadium I mit höherem Metastasierungsrisiko (Level III oder Tumordicke >1mm) angewandt. Gegenüber einer nicht randomisierten Kontrollgruppe traten signifikant weniger Tumorrezidive auf. Im Gegensatz dazu wurde an 18 Melanompatienten im Stadium II gegenüber einer gleichgroßen Kontrollgruppe kein Effekt der Therapie nachgewiesen.

Ein weiterer Versuch der adoptiven Immuntherapie war die Übertragung einer aus sensibilisierten allo- oder xenogenen Lymphozyten gewonnenen Ribonukleinsäure (Lewis, 1978). Auch bei dieser Behandlungsform wird durch die fehlende Immunogenität die Gefahr einer HLA-Unverträglichkeit ausgeschlossen. Trotz erster ermutigender Ergebnisse können wegen der geringen klinischen Erfahrung keine abschließenden Aussagen über die Wirksamkeit der Therapie gemacht werden.

In jüngster Zeit wurde von Rosenberg (1985) eine Methode beschrieben, aktivierte Lymphozyten für die adoptive Immuntherapie zu produzieren. Durch Inkubation menschlicher Lymphozyten mit dem Lymphokin Interleukin-2 (s.Kap. 2.1.2.) entstehen sogenannte Lymphokin-aktivierte Killerzellen (LAK-Zellen). Sie töten frische, nicht in Kultur gehaltene Tumorzellen, die gegen natürliche Killerzellen resistent sind, ab, nicht jedoch normale Zellen. Es stellte sich heraus, daß die Vorläuferzellen der LAK-Zellen einem zytolytischen System angehören, das sich von dem der natürlichen Killerzellen und der zytotoxischen T-Zellen unterscheidet. Die Zellen tragen weder B- noch T-Zelloberflächenmerkmale und werden daher zur Untergruppe der sogenannten "Null-Lymphozyten" gezählt (Grimm et al., 1983).

Bei systemischer Applikation von LAK-Zellen konnte bei 39 Patienten keine Tumorregression beobachtet werden (Lotze et al., 1985). Sowohl im Tierversuch als auch in vivo an menschlichen metastasierenden Tumoren wurden jedoch durch kombinierte systemische Gabe von LAK-Zellen und Interleukin-2 vielversprechende Erfolge erzielt (Lafreniere und Rosenberg, 1985; Rosenberg et al., 1985; s. Kap. 2.2.1.2.).

Ergebnisse einer Anwendung in der adjuvanten Tumorthherapie stehen bislang noch aus.

2.2.3. ELIMINATIVE IMMUNOTHERAPIE

Der Vollständigkeit halber wird hier noch ein weiterer Ansatz in der Immuntherapie erwähnt, der darauf abzielt, die öfter beschriebenen "blockierenden Faktoren" (Sjögren et al., 1971; s. Kap. 2.1.3.), die angeschuldigt werden, für die Immundepression im fortgeschrittenen Tumorstadium verantwortlich zu sein, auszuschalten. In diesem Zusammenhang wird sowohl die Möglichkeit der Applikation "entblockierender Antikörper" als auch die Elimination der blockierenden Faktoren mittels Plasmaphorese oder ihre Produktionsdepression durch chemische Substanzen diskutiert (Tritsch, 1976).

2.3. Die unspezifische adjuvante Immuntherapie mit BCG

2.3.1. DER IMPFSTOFF

BCG (Bacillus Calmette Guérin), ein lyophilisierter Lebendimpfstoff aus attenuierten Bakterienstämmen des Mykobakterium bovis, ist als Tuberkuloseimpfstoff bekannt. Die Substanz findet darüberhinaus Anwendung in der Therapie des malignen Melanoms als bislang am häufigsten benütztes unspezifisches Immunstimulans (Macher, 1981; s. Kap. 2.2.1.1.).

Verschiedenste Präparationen werden auf dem Arzneimittelmarkt angeboten, so zum Beispiel die Stämme BCG Pasteur (Paris), BCG TICE (Chicago), BCG Behringwerke, BCG Glaxo oder BCG R.J.V. (Holland). Mackaness et al. (1973) verglichen eine Anzahl verschiedener Bakterienstämme bezüglich ihrer immunstimulierenden Wirkung. In einer zur Zeit laufenden randomisierten EORTC-Studie werden zwei verschiedene BCG-Präparationen, die sich unter anderem durch die Art der Herstellung und die Anzahl der kultivierbaren Partikel unterscheiden, gegeneinander getestet (Macher, 1981). Ergebnisse stehen bislang noch aus.

Gelegentlich wurden auch Zellwandsuspensionen oder BCG-Extrakte (MER, methanol extraction residue of BCG) angewandt, um Nebenwirkungen des Lebendimpfstoffes zu umgehen. Aussagen über eine mit BCG vergleichbare Wirksamkeit können derzeit noch nicht gemacht werden (Macher, 1981).

2.3.2. APPLIKATIONSFORMEN

Der Impfstoff wurde bislang sowohl lokal als auch systemisch in diversen Verabreichungsformen angewandt. Für die Wirksamkeit ist in jedem Fall entscheidend, daß bei perkutaner Applikation die vorangehende Hautreinigung in keinem Fall mit Alkohol erfolgen darf. Auch das zu diesem Zweck empfohlene Aceton wirkt zwar toxisch auf die Mikroorganismen des Impfstoffes, da es jedoch sofort nach Aufbringen auf die Haut verdunstet, wird ein Kontakt des Desinfektionsmittels mit den Mykobakterien vermieden.

Die ersten Erfolge der unspezifischen Immunstimulation mit BCG-Impfstoff wurden durch intraläsionale Applikation erzielt. Morton (1970) behandelte acht Patienten mit disseminiertem malignen Melanom mit Injektionen von BCG Glaxo in die Tumorknoten. Bei fast 90 % der injizierten Melanomherde trat vollständige Regression auf, bei zwei Patienten sogar eine Rückbildung nicht behandelter Knoten. Eine weitere Progression der Erkrankung konnte durch die Therapie jedoch nicht verhindert werden. Da dies wahrscheinlich auf die große Anzahl bereits vorhandener Mikrometastasen im fortgeschrittenen Melanomstadium zurückzuführen ist, bietet sich die intraläsionale BCG-Therapie theoretisch zur frühzeitigen Applikation am Primärtumor an. Es wird jedoch befürchtet, daß durch die Infiltration der Tumorzellen möglicherweise eine vorzeitige lymphogene oder hämatogene Metastasierung gefördert wird. Da außerdem nach der Injektion die histologische Klassifikation und Vermessung des Tumors nicht mehr möglich wären, diese jedoch zur Beurteilung der Prognose und Festlegung des therapeutischen Procedere gefordert werden müssen, gilt

die intraläsionale BCG-Applikation am Primärtumor heute als obsolet (Macher, 1981).

In einer Studie von Varella et al. (1981) wurden 30 Patienten mit inoperablem malignen Melanom oral mit BCG behandelt. Die Autoren beschreiben in 8 % der Fälle eine vollständige Remission, bei 4 % der Patienten eine partielle Regression. Ein Krankheitsstillstand über sechs Monate wird in 28 % der Fälle angegeben, 60 % der Patienten zeigen Tumorprogression. Während in vorangegangenen Studien Erfolge der BCG-Therapie im Stadium des disseminierten Melanoms verneint wurden, führen die Autoren ihre ermutigenden Ergebnisse auf die hochdosierte Applikation innerhalb relativ kurzer Zeitintervalle zurück, wie sie in der Literatur noch nicht beschrieben worden war. Kritisch ist gegenüber dieser Studie jedoch anzumerken, daß das behandelte Patientengut hinsichtlich der prognostischen Kriterien große Unterschiede aufwies. Die vier Risikogruppen, in die aus diesem Grunde unterteilt wurde, umfaßten jeweils nur 4-9 Personen, waren also statistisch wenig aussagekräftig. Innerhalb des kleinen Patientenkollektivs gab es keine standardisierte Therapie: Die wöchentlich applizierten BCG-Dosen schwankten zwischen 200 und 28 000 mg, verteilt auf zwei bis sieben Einzeldosen pro Woche. Auch beim einzelnen Patienten wurde keine einheitliche Dosierung durchgehalten. Bis zum Vorliegen weiterer Daten sollten deshalb keine zu großen Erwartungen in die Immuntherapie fortgeschrittener Melanomerkrankungen gesetzt werden.

Auch die intralymphatische Applikation des BCG-Impfstoffes findet unter der Vorstellung der Elimination regionärer Mikrometastasen im Stadium I Anwendung (Macher, 1981).

Am häufigsten angewandt wird heute jedoch die perkutane systemische BCG-Therapie, die mittels Skarifikation oder Stempeltechnik (Heaf-gun oder Tine-Technik, s.u.) durchgeführt wird.

Bei der Skarifikationsmethode werden bestimmte Hautareale (meist in der Nähe großer Lymphknotenstationen oder des Primärtumors) mit einer Kanüle mehrfach eingeritzt. Anschließend wird der Impfstoff auf den skarifizierten Bezirken verteilt. Nach Antrocknen der Suspension wird ein steriler Verband angelegt.

Bei der Stempeltechnik werden einige Tropfen der BCG-Suspension auf das entsprechende Hautareal aufgebracht und mit Hilfe eines Impfstempels (z.B. Heaf-gun, Fa. Ulrich, Ulm oder Tine-Stempel) in die tieferen Cutisschichten verbracht.

Über Behandlungserfolge bei perkutaner systemischer BCG-Applikation wird im Kapitel 2.3.4. berichtet.

2.3.3. NEBENWIRKUNGEN

Ernsthafte Nebenwirkungen unter der BCG-Therapie treten zwar relativ selten auf, jedoch wurden gelegentlich schwerwiegende Komplikationen beschrieben.

Sparks et al., (1973) beobachteten alle auftretenden Nebenwirkungen an 82 Patienten, die mit intradermaler BCG-Monotherapie, BCG und Tumorzellvakzine oder intraläsionaler BCG-Injektion behandelt wurden. Es wurden Übelkeit, Frösteln oder Schwitzen, Pruritus, Flush-Symptomatik, Ulcerationen, Lymphadenopathien und Leberfunktionsstörungen (Ikterus, Transaminasenerhöhung, Anstieg der alkalischen Phosphatase) beschrieben. Bei der perkutanen BCG-Injektion nach der Tine-Technik waren diese Nebenwirkungen wesentlich seltener und traten in geringerer Ausprägung auf als in den beiden anderen Gruppen. Die häufigsten und schwersten Komplikationen traten bei intraläsionaler Therapie auf.

Hunt et al. (1973) sahen bei intratumoraler Anwendung von BCG die Ausbildung einer granulomatösen Hepatitis.

Strausser und Quindelen (1981) beschrieben ein tuberkuloides Knochengranulom des Lendenwirbels nach intraläsionaler BCG-Injektion.

Auch eine Suppression des Immunsystems nach langdauernder BCG-Therapie wurde diskutiert. Helander et al. (1979) beobachteten nach

anfänglicher Immunstimulation bei längerer Anwendung von BCG eine Abnahme der Immunreagibilität, die einer Tumordissemination direkt vorausging.

Schult (1984) berichtet über die Nebenwirkungen einer adjuvanten BCG-Therapie bei 511 Patienten, die von 1974 bis 1982 insgesamt ca. 13 500 Impfungen nach der Skarifikationsmethode erhielten. Der Großteil der beobachteten Nebenwirkungen war für die Patienten wenig beeinträchtigend und häufig nur von kurzer Dauer. Müdigkeit und Abgeschlagenheit wurden bei 36 %, Lymphknotenschwellungen bei 23 %, Kopfschmerzen bei 16 % und erhöhte Temperaturen bei 9 % der Patienten beobachtet. In je 7 % entwickelte sich Übelkeit oder Schwitzen bzw. Kältegefühl. Schwindel zeigte sich bei 4 %, Gliederschmerzen und Gelenkbeschwerden bei 2,5 % der Patienten. Einige der genannten Nebenwirkungen traten in Kombination auf. 33 % der Patienten gaben keinerlei Beschwerden an. Lediglich bei 8 Patienten entwickelten sich schwerwiegende Komplikationen, die in 6 Fällen zum Abbruch der Therapie führten. Es traten eine granulomatöse Hepatitis, die Reaktivierung einer Lungentuberkulose, rezidivierende Erysipele im Abflußgebiet der Impfareale, Keloidbildung und in jeweils zwei Fällen allergische Reaktionen beziehungsweise anhaltende starke Gelenkbeschwerden auf.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß schwerwiegende Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen insbesondere bei intravenöser oder intraläsionaler Applikationsform auftraten (Hunt et al., 1973; Sparks et al., 1973; Schwarzenberg et al. 1976), während bei der Skarifikations- oder Stempeltechnik Komplikationen sehr selten und in geringerer Ausprägung zu finden sind.

2.3.4. KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DER SYSTEMISCHEN IMMUNSTIMULATION MIT BCG

Nach ersten Erfolgsmeldungen von Eilber und Morton (1976) und Guttermann et al. (1978) wurden nahezu unzählige Arbeiten zur unspezifischen Immunstimulation mit BCG veröffentlicht. Allein im Jahre 1976 wurden 198 Studien über dieses Thema international registriert (Macher, 1981). Über die detaillierten Wirkmechanismen der BCG-Therapie liegen nur wenige Informationen vor. Während einerseits eine Zunahme der Aktivität der Killerzellen sowie der Antikörper-abhängigen und Lektin-induzierten Zytotoxizität unter der Immuntherapie nachgewiesen werden konnte (Thatcher et al., 1979), konnte in anderen Studien keine Auswirkung auf immunologische Funktionstests gefunden werden (Balch und Hersey, 1985).

Eine vollständige Aufzählung aller Therapieversuche würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es werden aus diesem Grunde nur die in der einschlägigen Literatur häufig erwähnten klinischen Studien und die größeren randomisierten Projekte der letzten Jahre zitiert.

Ein Vergleich der Behandlungsergebnisse ist sehr schwierig, da kaum zwei Studien in ihrer Planung und Durchführung identisch sind. Nicht bei jedem Projekt wurde randomisiert, außerdem werden häufig historische Kontrollgruppen genannt, die überdies zum Teil inhomogen hinsichtlich Tumorstadium und Therapie sind. Für eine Erkrankung wie das maligne Melanom, das eine große Schwankungsbreite im klinischen

Verlauf aufweist, sind die Patientenkollektive häufig zu klein, um eindeutige Aussagen über die Wirksamkeit einer Therapie machen zu können. Erhebliche Variationen bestehen auch bei der Applikation des Impfstoffes: Sowohl in der Häufigkeit und Dauer der Anwendung als auch in der Impftechnik unterscheiden sich die Studien erheblich. Darüberhinaus werden unterschiedliche BCG-Präparationen und Dosierungen benützt. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten ist in den einzelnen Arbeiten sehr verschieden und im allgemeinen zu kurz, da die Überlebenskurve beim Melanom erst nach acht Jahren eine Stabilisierung erreicht (Heite, 1981).

Relativ große Aussagekraft ist den Ergebnissen einer randomisierten Multicenterstudie der WHO (Veronesi et al., 1982) zuzumessen, die an 761 Patienten im Stadium I und II die Wirksamkeit einer Chemotherapie mit DTIC, einer Immuntherapie mit BCG, beziehungsweise einer kombinierten Immunochemotherapie gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe untersucht (s. Tab. 6). Es zeigte sich kein signifikanter Effekt einer adjuvanten Therapie, jedoch ergab sich bezüglich der 3-Jahres-Überlebensraten bei Tumoren der Stammregion vom Level III und IV im Stadium I im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Unterschied von knapp 30 % zugunsten der Immunochemotherapie und von 12 % zugunsten der Immuntherapie (s. auch Tab. 15). Diese Tendenz konnte jedoch nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren nicht mehr nachgewiesen werden, so daß bestenfalls auf eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes, nicht jedoch auf eine Verbesserung der Gesamtprognose durch die adjuvante Therapie geschlossen werden kann.

Bemerkenswert ist jedoch die Beobachtung, daß sowohl Patienten im Stadium II (Peter, 1985) als auch zusammengefaßt im Stadium I und II (Peter HH, Freiburg, persönliche Mitteilung), die postoperativ BCG-negativ waren und dann unter der adjuvanten BCG-Therapie eine positive Hautreaktion entwickelten, eine hochsignifikant bessere Langzeitprognose aufwiesen als die Kontrollgruppe und als schon zu Beginn der Therapie BCG-positive Patienten.

Insgesamt läßt sich jedoch sagen, daß die großen Erwartungen, die nach Veröffentlichung der ersten, nicht randomisierten Studien in die BCG-Therapie gesetzt wurden, nicht erfüllt werden konnten. In Tabelle 6 werden 12 Arbeiten zitiert, die einen repräsentativen Querschnitt der bisher veröffentlichten Literatur zum Thema BCG-Therapie darstellen.

In sechs dieser Studien (dreimal im Stadium II, zweimal im Stadium I und einmal im Stadium I und II) werden Erfolge beschrieben, die jedoch nur zum Teil statistische Signifikanz erreichen. Auffällig ist jedoch, daß ein positives Behandlungsergebnis vorwiegend in nicht randomisierten Studien gesehen wird. In vier von fünf retrospektiven Arbeiten wird der BCG-Therapie ein günstiger Effekt zugeschrieben, während nur zwei der sieben prospektiv randomisierten Studien diese Ergebnisse bestätigen, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein.

Tab. 5 KLINISCHE STUDIEN ÜBER DIE ADJUVANTE IMMUNTHERAPIE MIT BCG

AUTOREN	PATIENTEN- ZAHL	BEOB.- DAUER	STADIUM	THERAPIESCHEMA	ERGEBNISSE
Eilber et al. 1976 nicht random.	126	36 Mo.	II	1) BCG TICE, 6x10 ⁸ E Tine Technik Axillen und Leisten wöchentl.: 3-12 Mo. 2-wöchentl.: 2 J. monatl. bis Ende der Studie 2) wie oben, zusätzlich allogene Melanomzellen 3) Kontrollgruppe, nur OP	signifikant weniger Rezidive gegenüber Kontrollgruppe, kein zusätzlicher pos. Effekt durch allogene Melanomzellen beste Ergebnisse, wenn nur 1 LK befallen
Guterman et al., 1978 nicht random.	107	ca. 5 J.	II	1) BCG TICE, 6x10 ⁸ E 2) BCG TICE, 6x10 ⁷ E 3) BCG Pasteur, 6x10 ⁸ E 4) wie 3), zusätzlich DTIC Skarifikationstechnik histor. Kontrollgruppe	< 5 Lymphknoten befallen: bei hoher Dosierung von BCG (TICE u. Pasteur) signifikante Verlängerung des erscheinungsfreien Intervalls u. der Überlebenszeit; kein Effekt bei niedriger Dosierung. > 5 Lymphknoten befallen: kein oder nur grenzwertiger Erfolg durch zusätzliche DTIC Behandlung keine Verbesserung.

AUTOREN	PATIENTEN- ZAHL	BEOB.- DAUER	STADIUM	THERAPIESCHEMA	ERGEBNISSE
Pinsky et al. 1978 randomisiert	24 Ko.-Gr.: 23	2 J.	II	BCG TICE, 4-6x10 ⁷ E Dosis nach Lokalisationen modifiziert; Tine Technik; wöchentlich: 1 Jahr, 2-wöchentl.: 2 Jahre, monatlich : 3 Jahre; Impfstelle: Extremitäten unter Aussparung der Stelle der LK-Dissektion	nach 1 u. 2 Jahren kein Unterschied zur Kontrollgruppe
Morton, 1978 randomisiert	89	6-36 Mo.	II	1) BCG TICE, 1-2x10 ⁸ E Tine Technik wöchentlich: 12x, 2-wöchentl. bis Ende der Studie; Axilla, Leisten, periläsional; wie 1), zusätzlich allogene Melanomzellen 2)	bei Immuntherapie weniger Rezidive, weniger Todesfälle als in Kontrollgruppe; wegen geringer Fallsignifikant: Studie wird weitergeführt.
Cunningham et al., 1979 randomisiert	A, B, C: 421 D: 145	ca. 16 M.	Gruppe A <u>St. I/L3, 4</u> Gruppe B <u>St. I/L5</u> Gruppe C <u>St. II</u> Extremitäten + Kopf/Nacken Gruppe D <u>St. II</u> Stamm	A, B, C: BCG TICE, 2-8x10 ⁸ E Multi-puncture T. wöchtl. 4x, 2-wöchtl. 4x, 4-wöchtl. 6x, 8-wöchtl.: 5 Monate reg. LK + periläsional. Gesamtdauer 18 Mon. D: teilweise wie A, B, C, teilweise zusätzlich DTIC (Kontrollgruppe) Kontrollgruppe für A, B, C; nur OP, randomisiert	keine signifikanten Differenzen zwischen den Therapiegruppen; Tendenz: bei StI/L4 Immuntherapie etwas besser als Kontrollen

AUTOREN	PATIENTEN- ZAHL	BOB.- DAUER	STADIUM	THERAPIESCHEMA	ERGEBNISSE
Peter et al., 1979 nicht random.	45	4 J (BCG) 2 J (DTIC)	St.I/L4,5 Rumpf: St.II (teils vorbe- strahlt)	BCG Pasteur, 37,5 mg, heaf-gun monatl.: 2 Jahre vs. DTIC vs. Kontrollgruppe	Durch BCG und DTIC signifikante Verlän- gerung des erschei- nungsfreien Intervalls gegenüber teils unbe- handelter, teils be- strahlter Kontroll- gruppe.
Holterman et al., 1980 randomisiert	84	ca. 22 Mo.	St.I/L3-5 St.II	BCG TICE, 6x10 ⁸ E Skarifikation 4-wöchentl.: 6 Mon. 8-wöchentl.: 12 Mon. vs. Chemotherapie	keine positive Beein- flussung durch adju- vante Therapie
Paterson et al., 1981 randomisiert	153	5 J.	St.I/L3-5	BCG Connaught 40ml periläsional mit heaf-gun, 1x zu Beginn, 1x nach 1 Jahr; zusätzlich 40 mg BCG oral 5x monatlich übr 2 Jahre. Kontrollgruppe nur OP.	lokale und regionale Rezidive in der The- rapiegruppe signifi- kant verringert, je- doch kein Einfluß auf Fernmetastasierung
Wätzig und Knopf 1981 nicht random.	114	4-5 J.	St.I St.II	BCG Jena, 6x10 ⁸ E Skarifikation wöchentl.: 3 Mo. monatl.: 2 Jahre, 1/4-jährl.: 3-5 Jahre proximal a.d.Extremitäten histor. Kontrollgruppe	St.I: signifikant ver- bessertes erschei- nungsfreies Intervall und Überlebensrate (um 20-30%) St.II: kein therapeu- tischer Effekt

AUTOREN	PATTENTEN- ZAHL	BEOB.- DAUER	STADIUM	THERAPIESCHEMA	ERGEBNISSE
Fisher et al., 1981 randomisiert	166	ca. 29 Mo.	St. I/L4-5 St. I mit Lokalrez. St. II	1) BCG Trudeau, Anwendung. 2x intradermale Injekt., je 2,5 x 10 ⁵ E (auf 4 LK-Stationen verteilt) anschließend heaf-gun; wöchentlich 10x, 2-wöchentl.: 2 Jahre; 2) wie 1), zusätzlich allo- gene Tumorzellen; 3) Chemotherapie; 4) nur OP	kein signifikanter Unterschied zwischen den 4 Gruppen
Veronesi et al., 1982 randomisiert	761	ca. 41 Mo.	St. I/L3-5 (Stamm, 98 Pat.) St. II (663 Pat.)	1) DTIC 2) BCG Pasteur, 75 mg heaf-gun wöchentl. bis ++ - Re- aktion, dann monatl. über 2 Jahre 3) 1) + 2) 4) unbehandelte Kontrolle	keine signifikanten Differenzen; Tendenz: Im St. I ver- besserte 3J.-Überle- bensrate u. verlän- gertes Erscheinungs- freies Intervall durch Adjuvanttherapie (für kombinierte Chemo- immuntherapie grenz- wertig signifikant)
Silver et al., 1983 nicht random.	149	ca. 28 Mo.	St. I, TD(0,75 od. L4-5 St. II	BCG Connaught Skarifikation oder Tine 0,5-40 mg Einzeldosis, modifiziert nach Lokal- reaktion, proximale Extremitäten wöchentlich: 4 x 2-wöchentl.: 48x monatl. über 1 Jahr Kontrollgruppe: nur Pat. mit Tumorrezidiv!	eindeutige Aussagen zugunsten der Immun- therapie können nicht gemacht werden.

3. STUDIE ZUR ADJUVANTEN
MELANOMTHERAPIE AN DER
DERMATOLOGISCHEN KLINIK
UND POLIKLINIK DER LUDWIG -
MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

3.1. M a t e r i a l u n d M e t h o d e n

1976 wurde an oben genannter Klinik mit der Durchführung einer prospektiven randomisierten Studie bei Melanompatienten im Stadium I nach vollständiger chirurgischer Tumorentfernung begonnen. Randomisiert wurde nach Geschlecht, Alter, Lokalisation und Level, wobei die Patienten entweder einer adjuvanten Immuntherapie mit BCG oder einer adjuvanten Immunochemotherapie mit BCG und DTIC zugeführt wurden. Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit beider Nachbehandlungsformen.

Als sich im Laufe der letzten zehn Jahre jedoch herausstellte, daß die Tumordicke dem Level nach Clark als prognostisches Kriterium überlegen war, gab man die genannten Randomisierungskriterien auf. Aufgrund von Tumordicke und prognostischem Index wurden die Patienten in Risikogruppen eingeteilt, wobei man anstrebte, Patienten mit hohem und mittlerem Risiko die kombinierte Immunochemotherapie zukommen zu lassen und die Immuntherapie der Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko zu empfehlen.

3.1.1. AUFNAHMEKRITERIEN

In die Studie aufgenommen wurden nur Patienten im Stadium I, das heißt ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung. Auch Patienten im Stadium Ia und Ib (Satellit- bzw. Transitmetastasen) wurden ausgeschlossen. Die Stadieneinteilung erfolgte aufgrund eingehender klinischer Untersuchung einschließlich Thoraxröntgenaufnahme und Oberbauchsonogramm.

Eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm (am Kopf mindestens 2 cm) mit Entfernung des subkutanen Gewebes bis zur Muskelfaszie war Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie. Bei zweizeitigem Vorgehen durfte eine großzügige Nachexzision nicht später als 30 Tage nach dem ersten chirurgischen Eingriff erfolgt sein.

Der Beginn der Nachbehandlung mußte innerhalb von 60 Tagen nach der Operation erfolgen.

Patienten, die vor 1975 operiert worden waren, wurden, um ein standardisiertes chirurgisches Vorgehen innerhalb der Studie zu gewährleisten, von der Auswertung ausgeschlossen.

3.1.2. PATIENTENGUT

3.1.2.1. Therapiegruppen

Von 594 Patienten, die bis Ende 1982 adjuvant nachbehandelt wurden, konnten aufgrund der Aufnahmekriterien 299 Patienten in die Auswertung übernommen werden.

80 Patienten erhielten eine Monotherapie mit BCG. Die Behandlungsdauer betrug mindestens ein Jahr, wobei durchschnittlich 27 Impfungen (Minimum 11, Maximum 33) vorgenommen wurden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 743 Tage.

Die kombinierte Immunochemotherapie wurde von vielen Patienten als relativ belastend empfunden und deshalb häufig abgebrochen. Als vollständig behandelt wurden in dieser Studie 124 von 219 primär kombiniert nachbehandelten Patienten eingestuft. Sie erhielten mindestens sieben DTIC-Zyklen (7 bis 13, Mittelwert 9) bei gleichzeitiger BCG-Therapie. Die mittlere DTIC-Dosis betrug 190 mg/m^2 Körperoberfläche. Es wurde pro Patient eine Gesamtmenge von durchschnittlich 1575 (Minimum 835, Maximum 2210) Milligramm DTIC injiziert. Durchschnittlich wurden 28 BCG-Impfungen verabreicht.

95 von 219 immunochemotherapeutisch nachbehandelten Patienten brachen aufgrund von Nebenwirkungen, Tumorprogression oder aus sonstigen Gründen die Therapie nach weniger als sieben DTIC-Zyklen ab. Durchschnittlich erhielt die Gruppe der "Abbrecher" 3 Zyklen DTIC.

Die mittlere Dosis betrug 183 mg/m^2 Körperoberfläche. Durchschnittlich wurde eine Gesamtmenge von 565 mg (Minimum 19 mg, Maximum 1303 mg) DTIC verabreicht. Die Patienten erhielten 2 bis 31 (durchschnittlich 12) BCG-Impfungen.

Tab. 7 Ausgewertetes Patientengut mit adjuvanter Tumor-
nachbehandlung

Gesamtpatientengut	BCG	DTIC + BCG	Abbrecher
299	80	124	95

3.1.2.2. Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung zeigt auch hier die in der Literatur immer wieder zitierte höhere Inzidenz beim weiblichen Geschlecht (Heite, 1981). Zwischen den einzelnen Therapiegruppen ergibt sich eine relativ gute Übereinstimmung der Geschlechtsverteilung, lediglich in der Gruppe der Therapieabbrecher ist der Anteil der Männer etwas höher als bei den vollständig therapierten Patienten.

Tab. 8 Geschlechtsverteilung

Gesamtpatientengut	BCG	DTIC + BCG	Abbrecher
40,8 %	36,6 %	38,7 %	47,4 %
59,2 %	63,4 %	61,3 %	52,6 %

3.1.2.3. Altersverteilung

Die Altersverteilung des Gesamtpatientengutes zeigt annähernd die in der Literatur beschriebene Glockenkurve (Heite, 1981) mit einem Gipfel zwischen 40 und 45 Jahren (Abbildung 1).

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen.

Jüngere Patienten sind in den kombiniert immunochemotherapeutisch behandelten Gruppen prozentual häufiger vertreten, was sich dadurch erklären läßt, daß man ihnen in Zweifelsfällen bei einer Risiko-Nutzen-Abwägung die Nebenwirkungen der Chemotherapie eher zumuten konnte als älteren Patienten.

Abb. 1 Altersverteilung des Gesamtpatientengutes

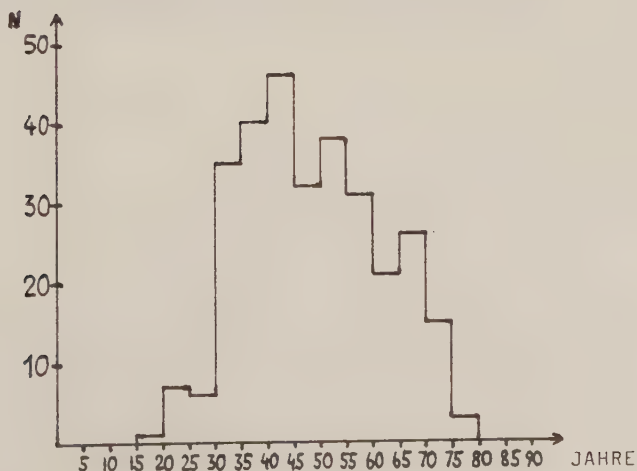
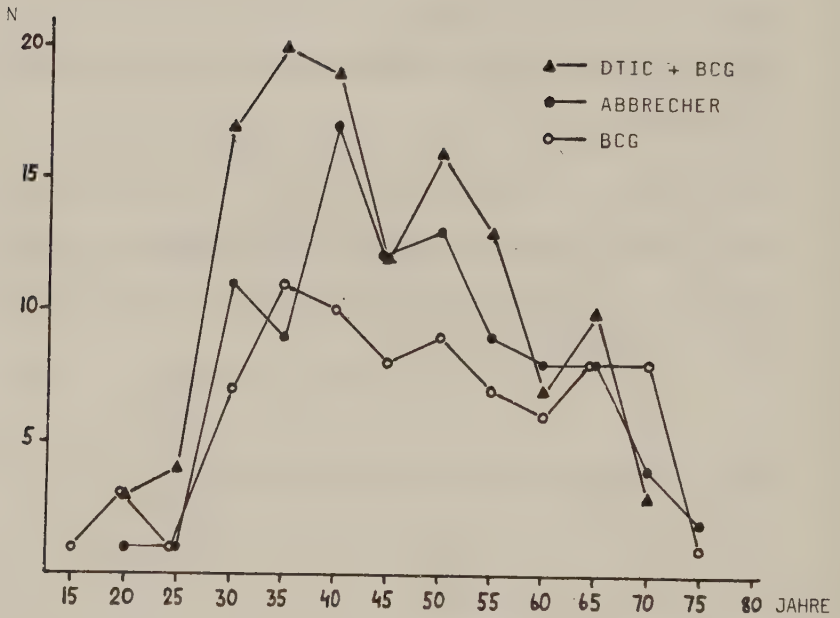


Abb.2 Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen



3.1.2.4. Verteilung der Lokalisation

Tab. 9 zeigt die Lokalisation der Primärtumoren im Vergleich zu den Daten der Erlanger Melanomstudie (Hornstein, 1981). Das Münchner Krankengut weist einen höheren Anteil an Tumoren der Kopf-/Halsregion auf, im übrigen ergibt sich eine relativ gute Übereinstimmung.

Tab. 9 Verteilung der Lokalisation

			untere	obere
	Kopf/Hals	Stamm	Extremität	Extremität
299 Patienten				
klin. Stad. I	14,6 %	19,2 %	31,7 %	34,5 %
Erlanger Studie				
Hornstein 1981	9,8 %	17,0 %	44,3 %	28,9 %

3.1.2.5. Verteilung der Melanomtypen

Bei der Verteilung der Melanomtypen, die in Tab. 10 im Vergleich zu anderen Literaturangaben dargestellt ist, fällt der hohe Anteil an nodulären Melanomen auf, der jedoch dem Prozentsatz primär knotiger Melanome am Gesamtpatientengut der Klinik entspricht (Braun-Falco et al., 1983).

Tab. 10 Verteilung der Melanomtypen

	SSM	NMM	LMM	ALM
299 Patienten				
klin. Stad. I	46,5 %	48,8 %	2,3 %	0,7 %
Erlanger Studie				
Horstein 1981	47,0 %	38,8 %	8,6 %	5,6 %
Literaturangaben,				
nach Hornstein 1981	60-70 %	15 %	5-12 %	5-9 %
Braun-Falco et al.,				
1983	44,7 %	45,1 %	8 %	2,2 %
Milton et al., 1985	70 %	26 %	3 %	1 %

Tab. 11 gibt die Typenverteilung innerhalb der einzelnen Therapiegruppen wieder.

Tab. 11 Typenverteilung in den Therapiegruppen

	BCG	BCG + DTIC	Abbrecher	Gesamtpatientengut (n=299)
NMM	41,3 %	46,7 %	57,9 %	48,8 %
SSM	56,3 %	46,7 %	37,9 %	46,5 %
LMM	2,5 %	3,3 %	1,1 %	2,3 %
ALM	-	0,8 %	1,1 %	0,7 %

3.1.2.6. Verteilung der histologischen prognostischen Faktoren

Wie bereits erwähnt, wurden der Einteilung in Risikogruppen die Tumordicke und der prognostische Index als histologische Kriterien zugrunde gelegt. Tab. 12 gibt einen Überblick über die Verteilung dieser Parameter in den Therapiegruppen.

Die Tumoren höheren Risikos sind in der kombinierten Therapiegruppe stärker vertreten, entsprechend finden sich mehr low-risk-Tumoren unter den nur immunotherapeutisch nachbehandelten Patienten. Dies ergibt sich durch die nicht randomisierte Zuteilung zu den Therapiegruppen, die, wie schon erwähnt, anstrebte, Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko die kombinierte, somit also die

Maximaltherapie zukommen zu lassen. Diese ungleiche Verteilung muß bei der vergleichenden Beurteilung des Therapieerfolges berücksichtigt werden, was durch die nachfolgend beschriebene Zuteilung zu verschiedenen Risikogruppen ermöglicht wird.

Tab. 12 Verteilung von Tumordicke und prognostischem Index
in den Therapiegruppen

		BCG	DTIC + BCG	Abbrecher
Tumor- dicke (mm)	≤ 0,75	32,9 %	25,2 %	16,9 %
	≤ 1,50	27,1 %	24,3 %	36,4 %
	≤ 3,00	25,7 %	30,8 %	24,3 %
	> 3,00	14,3 %	19,6 %	22,1 %
PI	≤ 1,0	27,9 %	22,4 %	19,5 %
	≤ 6,0	35,3 %	25,2 %	29,9 %
	≤ 13,0	14,7 %	17,8 %	20,8 %
	> 13,0	22,1 %	34,6 %	29,9 %

3.1.2.7. Einteilung in Risikogruppen

Um die Vergleichbarkeit der Therapieformen zu gewährleisten, wurden die Patienten einmal nach der Tumordicke (TD), einmal nach dem prognostischen Index (PI) jeweils vier Risikogruppen zugeteilt.

Die Differenzierung in Gruppen hohen (erwartete Metastasierungsrate ca. 80 %), mittleren und niedrigen (erwartete Metastasierungsrate ca. 5 %) Metastasierungsrisikos erfolgte nach Schmoeckel (1981). Die Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko wurde zusätzlich einmal unterteilt. Das Prinzip der Einteilung zeigt Tabelle 13.

Tab. 13 Einteilung in Risikogruppen

	TD (mm)	PI
niedriges Metasta-	$\leq 0,75$	$\leq 1,0$
sierungsrisiko	$\leq 1,50$	$\leq 6,0$
mittleren Metasta-	$\leq 3,00$	$\leq 13,0$
sierungsrisiko		
hohes Metasta-	$> 3,00$	$> 13,0$
sierungsrisiko		

Da, wie bereits erwähnt, prognostischer Index und Tumordicke erst nach Beginn der Studie zur Tumorklassifizierung benutzt wurden, konnten diese Parameter nicht bei allen 299 Patienten ermittelt werden. Bei 254 Patienten ist die Tumordicke bekannt, in 252 Fällen der Prognostische Index. Tabelle 14 veranschaulicht die Einteilung dieser Patienten in die einzelnen Risikogruppen.

Tab. 14 Verteilung des Patientengutes auf die Risikogruppen
a) Differenzierung nach der Tumordicke

	TD (mm)	n	%
hohes Metasta- sierungsrisiko	> 3,00	48	18,9
mittleres Metasta- sierungsrisiko	> 1,50 ≤ 3,00	70	27,6
niedriges Metasta- sierungsrisiko	> 0,75 ≤ 1,50	73	28,7
	≤ 0,75	63	24,8

b) Differenzierung nach dem prognostischen Index

	PI	n	%
hohes Metasta- sierungsrisiko	> 13,0	75	29,8
mittleres Metasta- sierungsrisiko	> 6,0 ≤ 13	45	17,8
niedriges Metasta- sierungsrisiko	> 1,0 ≤ 6	74	29,4
	≤ 1,0	58	23,0

3.1.3. DURCHFÜHRUNG DER THERAPIE

Nach einer kurzen Zeitspanne der randomisierten Zuteilung zu den einzelnen Therapiegruppen wurde, wie bereits unter 3.1. ausgeführt, die Zuweisung der entsprechenden Therapie nach der Prognose anhand der Kriterien Tumordicke und prognostischer Index vorgenommen. Wie oben erwähnt, wurden die Patienten entweder mit BCG oder kombiniert immunochemotherapeutisch mit DTIC und BCG behandelt. Die Mitführung einer unbehandelten Kontrollgruppe erschien ethisch nicht vertretbar.

3.1.3.1. Die adjuvante Immuntherapie mit BCG

Zur Anwendung kam der Impfstoff Immun-BCG Pasteur F, eine Präparation mit einer Keimzahl von $3,75 \times 10^8$ pro Milliliter. Die Impfungen wurden viermal in wöchentlichen Abständen, anschließend in vierwöchigem Abstand über insgesamt zwei Jahre durchgeführt (Abb. 5).

Die Applikation erfolgte durch Skarifikation je eines Hautareals von ca. 5x5 cm an den proximalen Oberarmen und Oberschenkeln in der Nähe der entsprechenden Lymphknotenstationen, Auftragen und Antrocknenlassen des Impfstoffes und anschließendem Anlegen eines sterilen Verbandes.

3.1.3.2. Die adjuvante Immunochemotherapie mit DTIC und BCG

DTIC-Dome (Dacarbazin) wurde unter stationären Bedingungen in Zyklen von jeweils fünf aufeinanderfolgenden Tagen intravenös injiziert. Angestrebt wurde die Durchführung von zehn Zyklen über einen Zeitraum von zwei Jahren, beginnend möglichst zwei Wochen, keinesfalls jedoch später als sechzig Tage nach der chirurgischen Entfernung des Primärtumors. Die ersten drei Zyklen wurden im Abstand von drei Wochen, die restlichen in vierteljährlichem Abstand verabreicht (Abb. 3).

Die Therapie erfolgte unter Kontrolle von Blutbild und Leberwerten. Zur Prophylaxe der als Nebenwirkung häufig auftretenden Übelkeit wurden Antiemetika und / oder Tranquillantien verabreicht.

Die Applikation erfolgte an den fünf Zyklustagen in ansteigender Dosierung, beginnend mit etwa $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ Körperoberfläche. Angestrebt wurde eine Höchstdosis von 250 mg DTIC pro Quadratmeter Körperoberfläche. Bei Auftreten stärkerer Nebenwirkungen (Hadulla-Lazica, 1981) wurde eine Dosisreduktion vorgenommen.

Jeweils am 7., 12. und 17. Tag eines DTIC-Zyklus erhielten die Patienten Impfungen mit BCG (Abb. 4). Die Art der Anwendung war mit der bei alleiniger BCG-Therapie identisch.

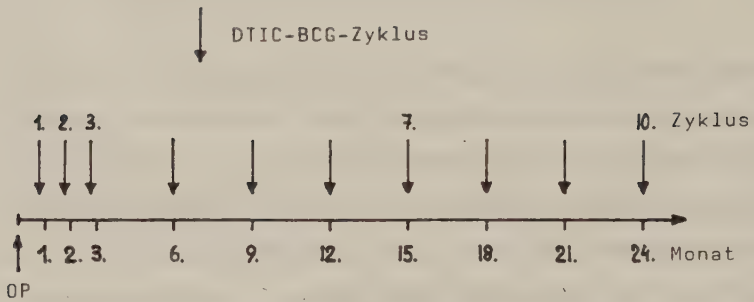


Abbildung 3: Therapieplan bei kombinierter Behandlung

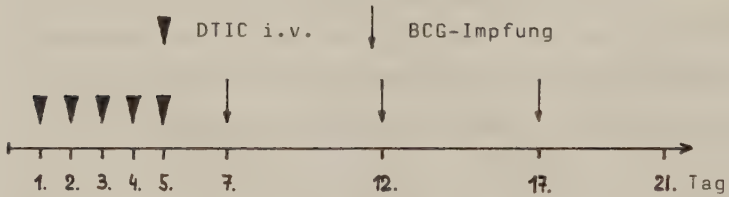


Abbildung 4: Einzelzyklus bei kombinierter Behandlung

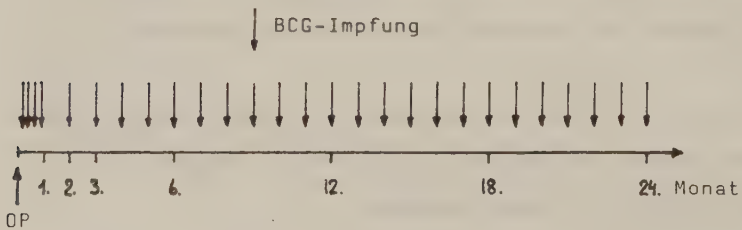


Abbildung 5: Impfschema bei BCG-Monotherapie

3.1.3. NACHBEOBACHTUNG

Die Nachbeobachtung erfolgte durch gründliche klinische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung von Lokalbefund und Lymphabflußgebieten in vierteljährlichen Abständen im Rahmen einer Tumorsprechstunde. An Laborbefunden wurden bei jeder Vorstellung BKS, Blutbild und Leberwerte kontrolliert. Jährlich erfolgte eine Thoraxröntgenaufnahme. Abdominelle Sonographie, Computertomographie oder Lymphographie wurden nur bei Verdacht auf Tumorprogression durchgeführt.

Die mittlere Beobachtungsdauer in Tagen betrug insgesamt 1148, in der Gruppe der BCG-Therapie 1416, bei der Immunochemotherapie 1286 und bei den Therapieabbrechern 743.

3.2. E r g e b n i s s e

Nachfolgend werden jeweils gesondert für die einzelnen Risikogruppen die Ergebnisse der adjuvanten Therapie anhand von Überlebenszeit und erscheinungsfreiem Intervall in Form von Absterbekurven dargestellt und erläutert.

Es wird der prozentuale Anteil Überlebender respektive erscheinungsfreier Patienten gegen die Beobachtungszeit in Monaten aufgetragen. Das 95 %-Konfidenzintervall (doppelte Standardabweichung) wird jeweils nach 36 und 60 Monaten durch senkrechte Linien gekennzeichnet.

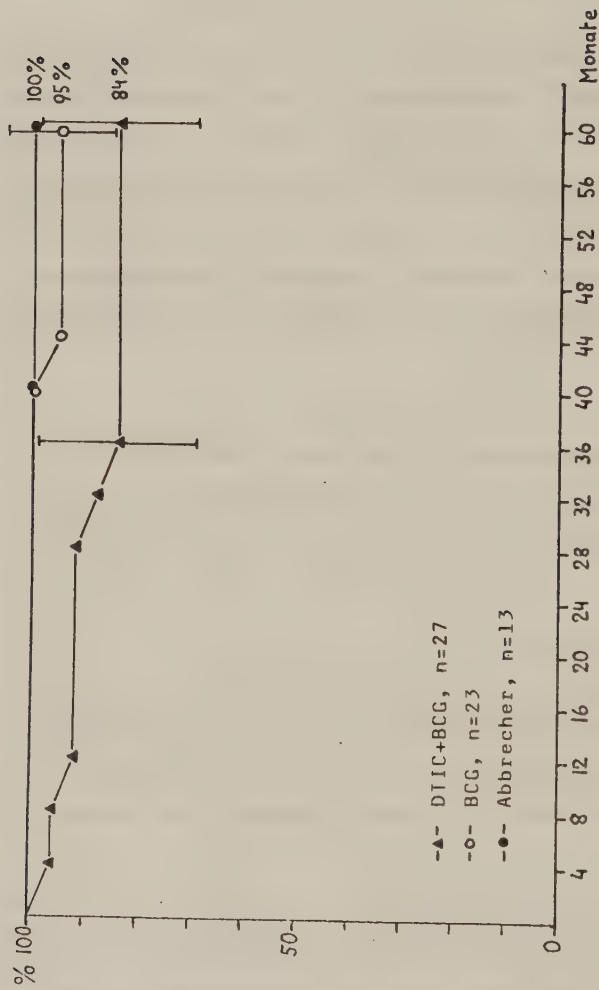


Abb. 6: Erscheinungsfreie Zeit Tumordicke bis 0.75 mm

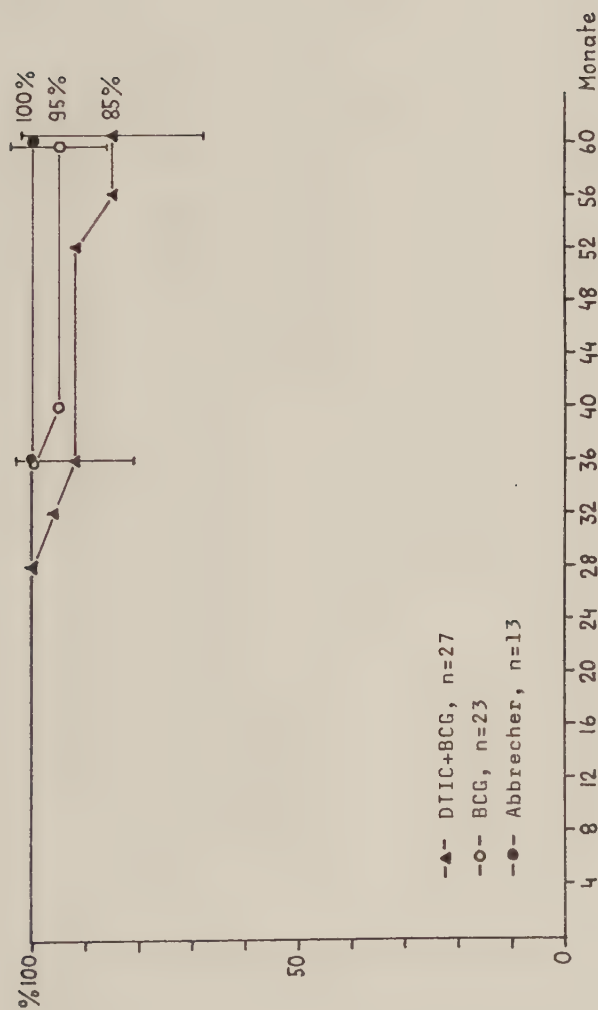


Abb. 7: Überlebenszeit Tumordicke bis 0.75 mm

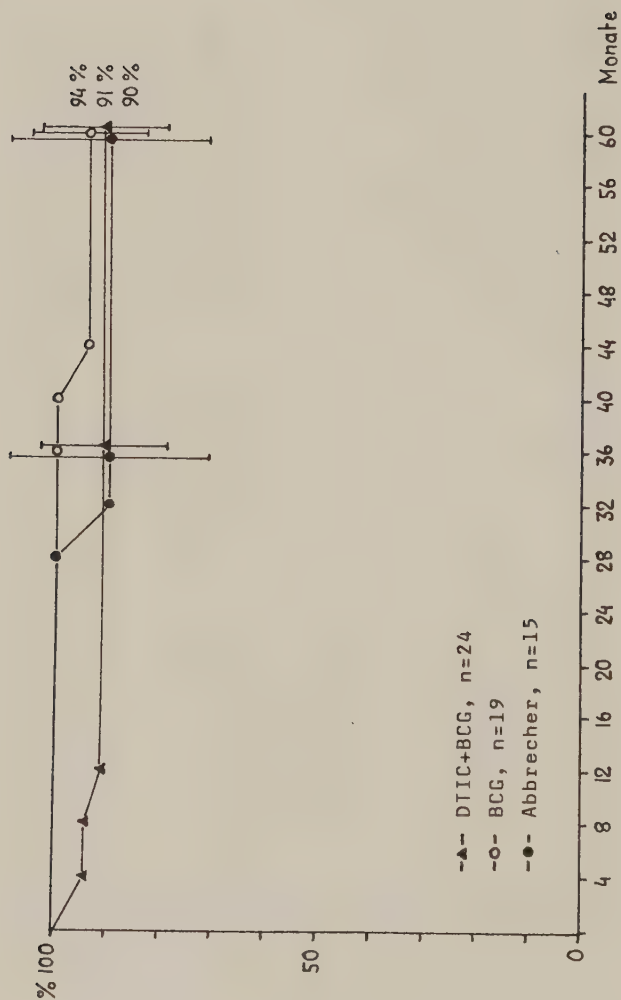


Abb. 8 : Erscheinungsfreie Zeit Prognostischer Index bis 1.0

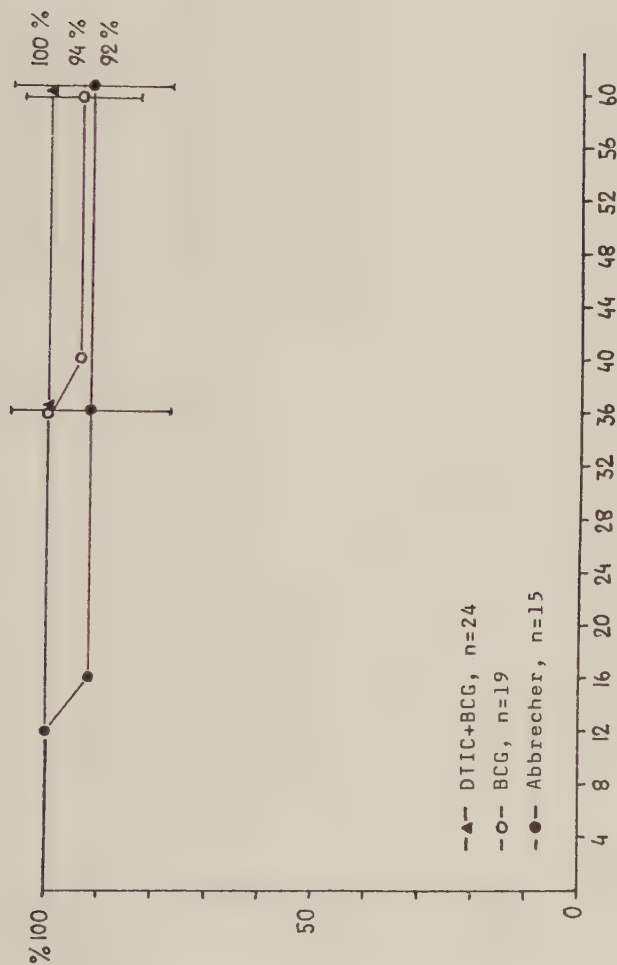


Abb. 9 : Überlebenszeit Prognostischer Index bis 1.0.

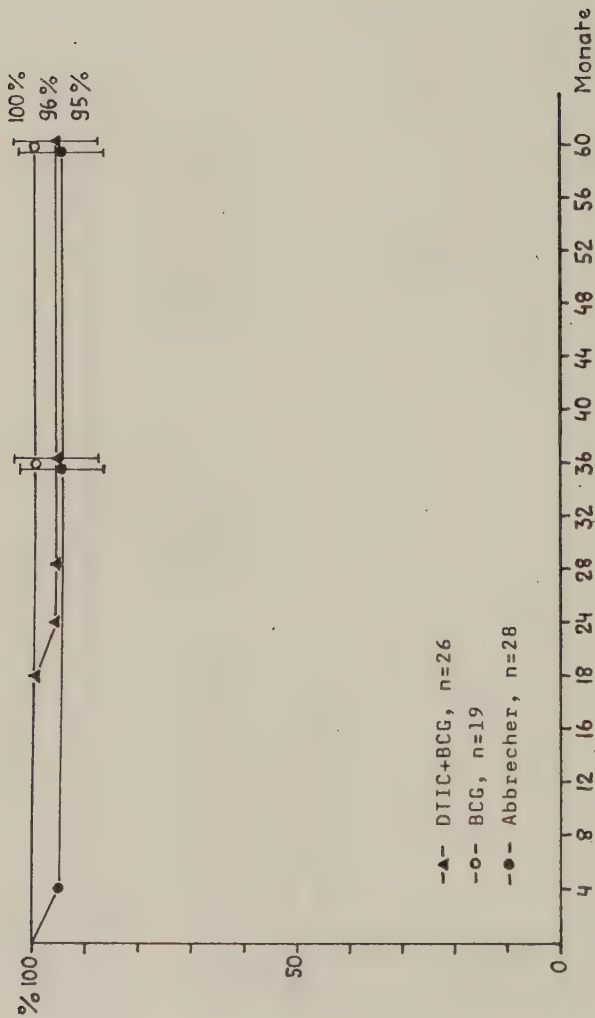


Abb.10: Erscheinungsfreie Zeit Tumordicke 0.76 bis 1.5 mm

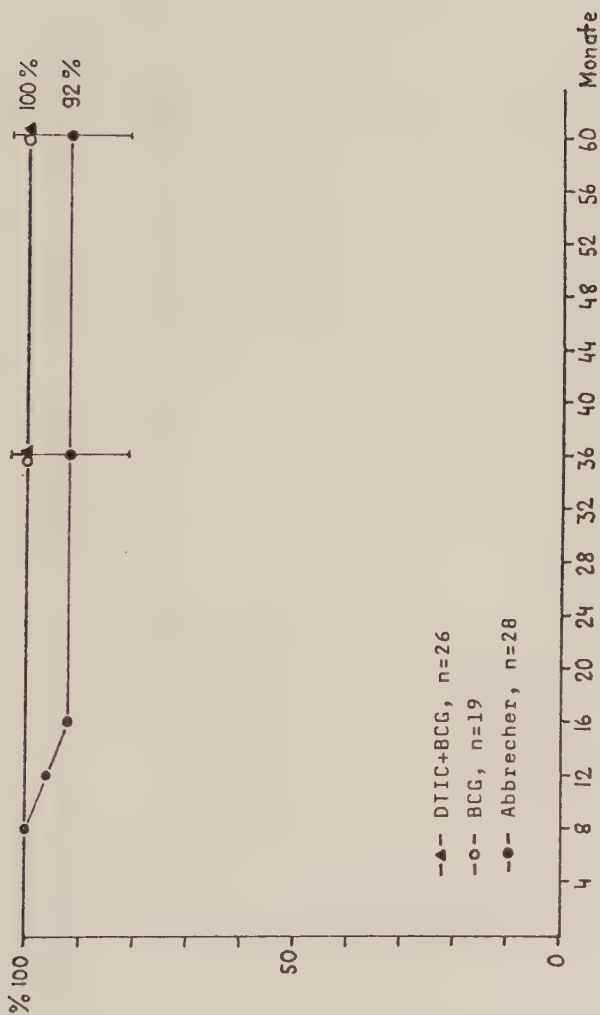


Abb. 11: Überlebenszeit Tumordicke 0.76 bis 1.5 mm

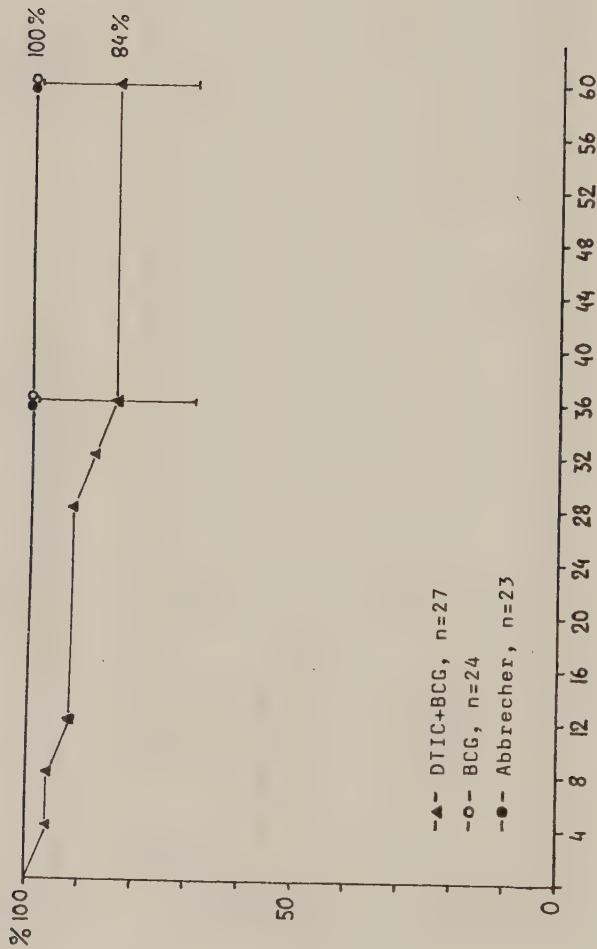


Abb. 12: Erscheinungsfreie Zeit Prognostischer Index 1.0 bis 6.0

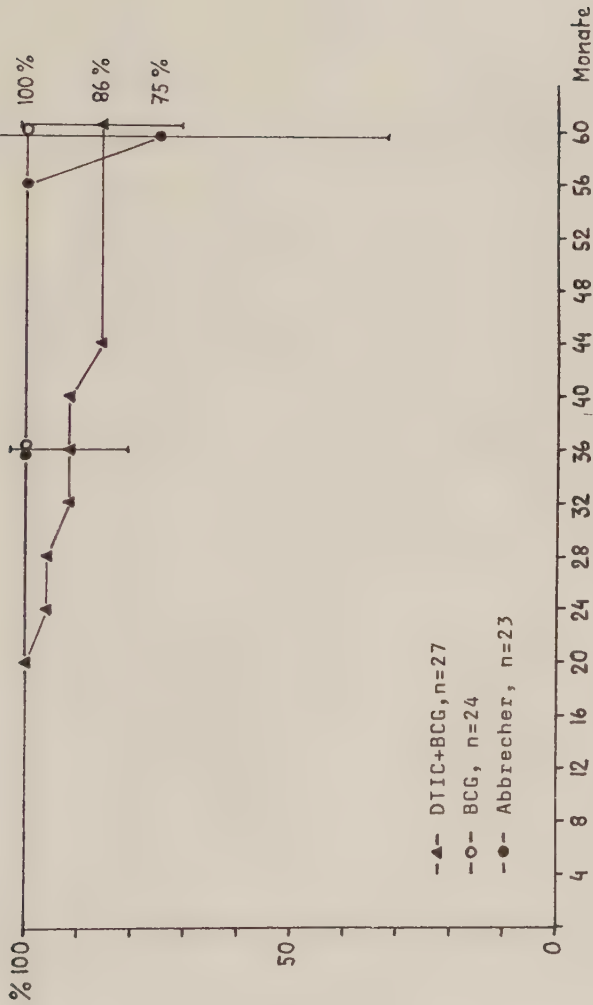


Abb.13: Überlebenszeit Prognostischer Index 1.0 bis 6.0

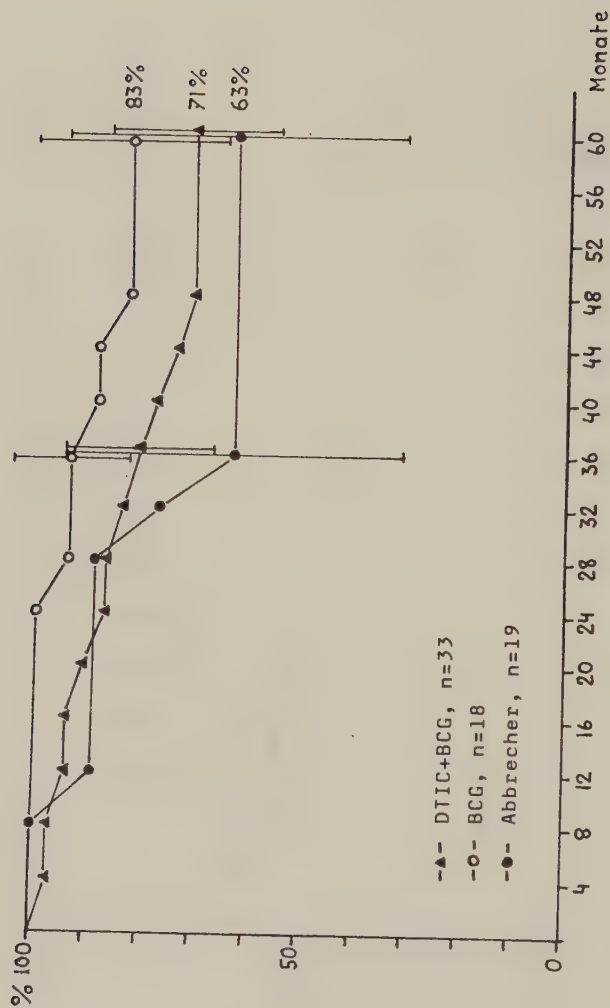


Abb. 14.: Erscheinungsfreie Zeit Tumordicke 1,51 bis 3,0 mm

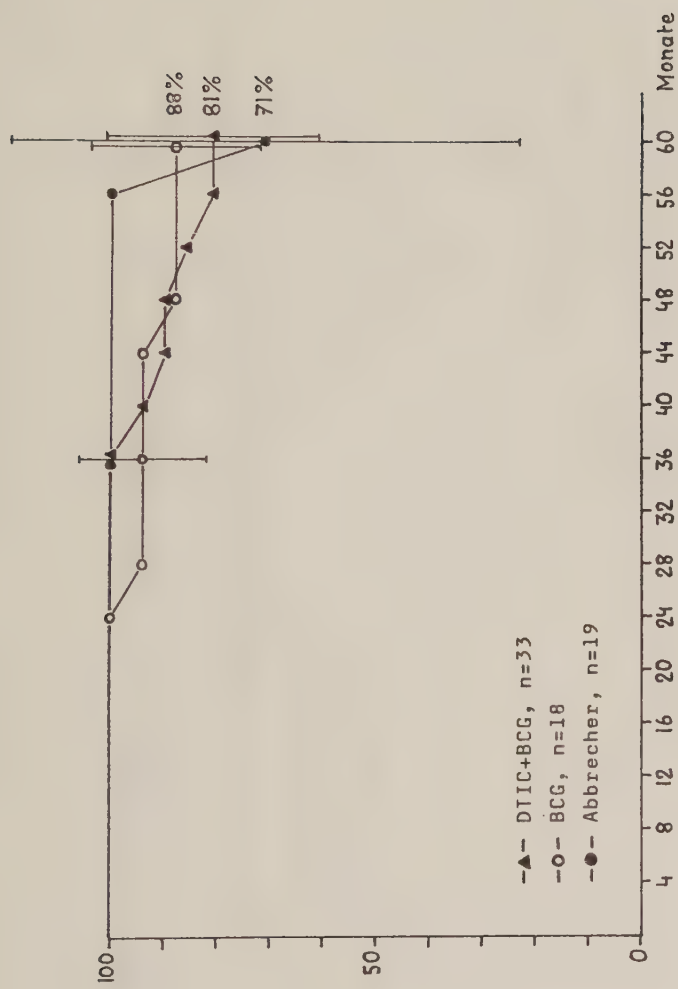


Abb.15: Überlebenszeit Tumordicke 1.51 bis 3.0 mm

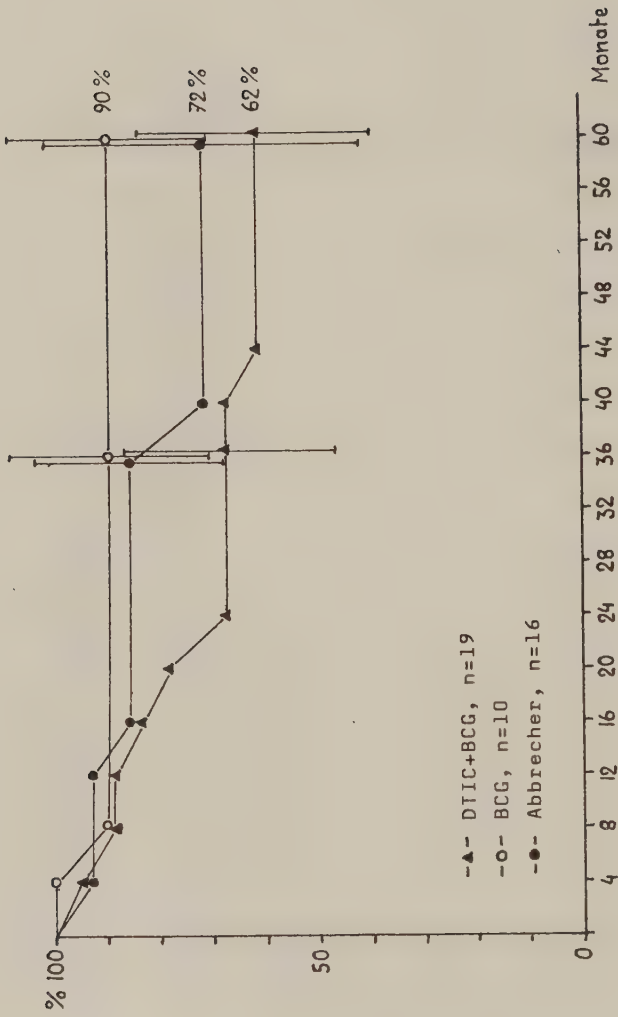


Abb.16: Erscheinungsfreie Zeit Prognostischer Index 6.0 bis 13.0

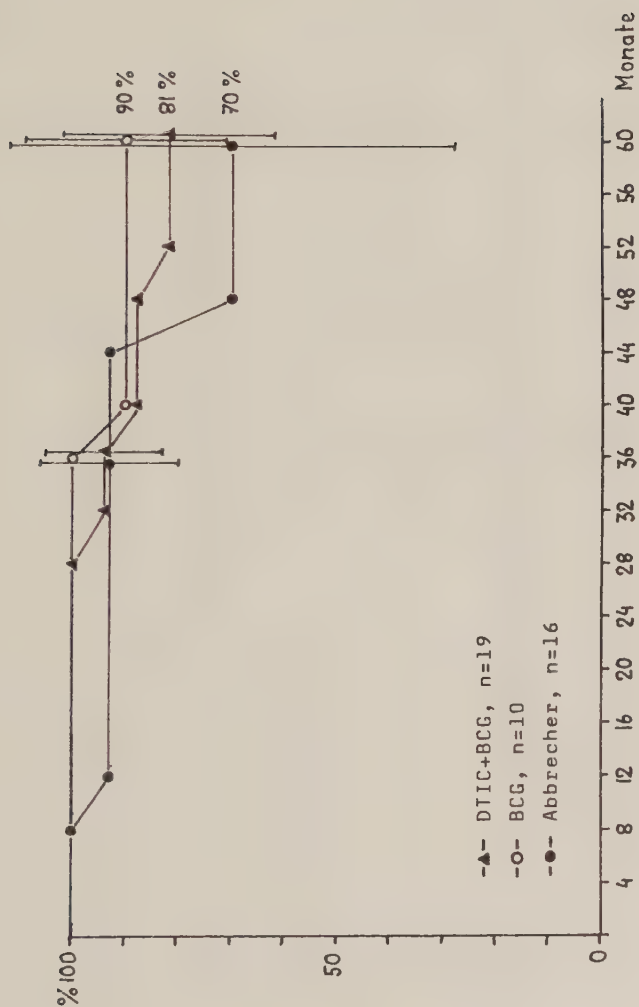


Abb.17.: Überlebenszeit Prognostischer Index 6.0 bis 13.0

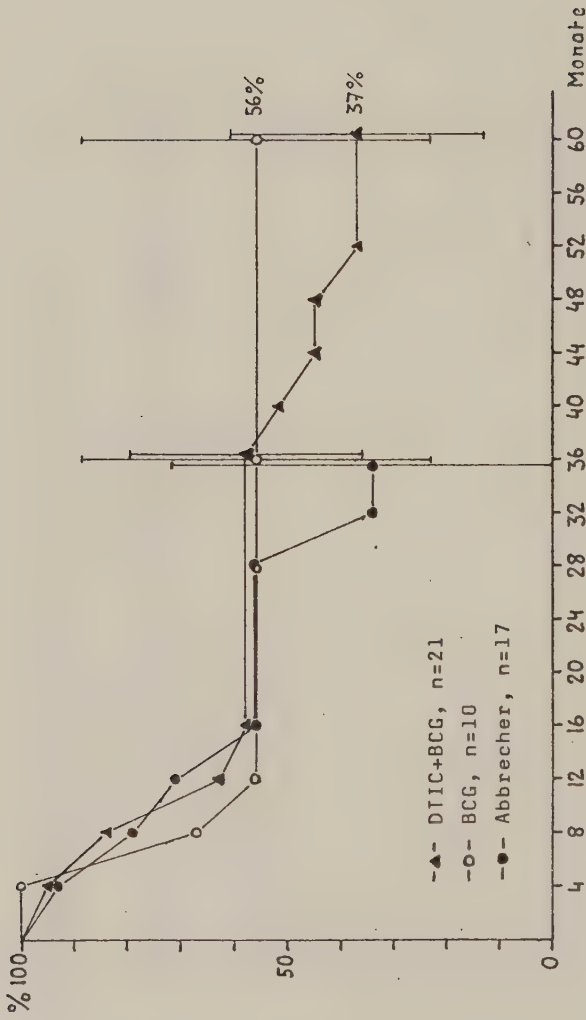


Abb. 18: Erscheinungsfreie Zeit Tumordicke über 3.0 mm

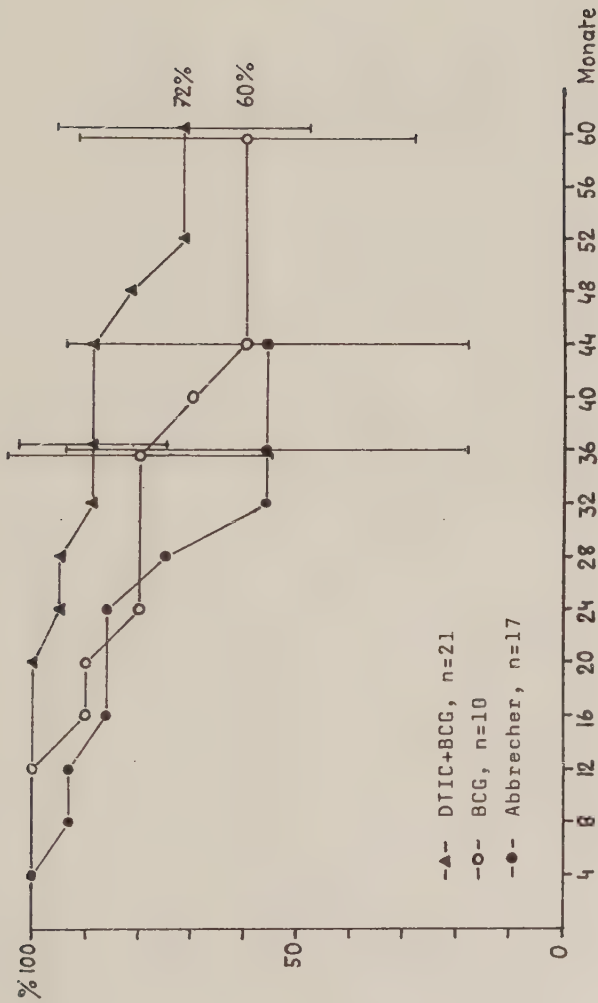


Abb.19.: Überlebenszeit Tumordicke über 3.0 mm

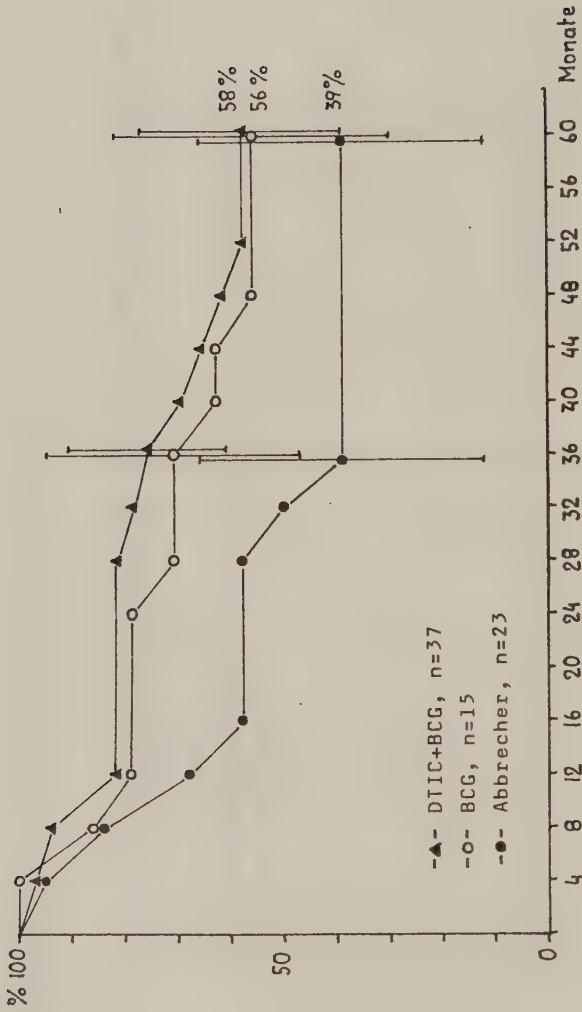


Abb. 20 : Erscheinungsfreie Zeit Prognostischer Index größer 13.0

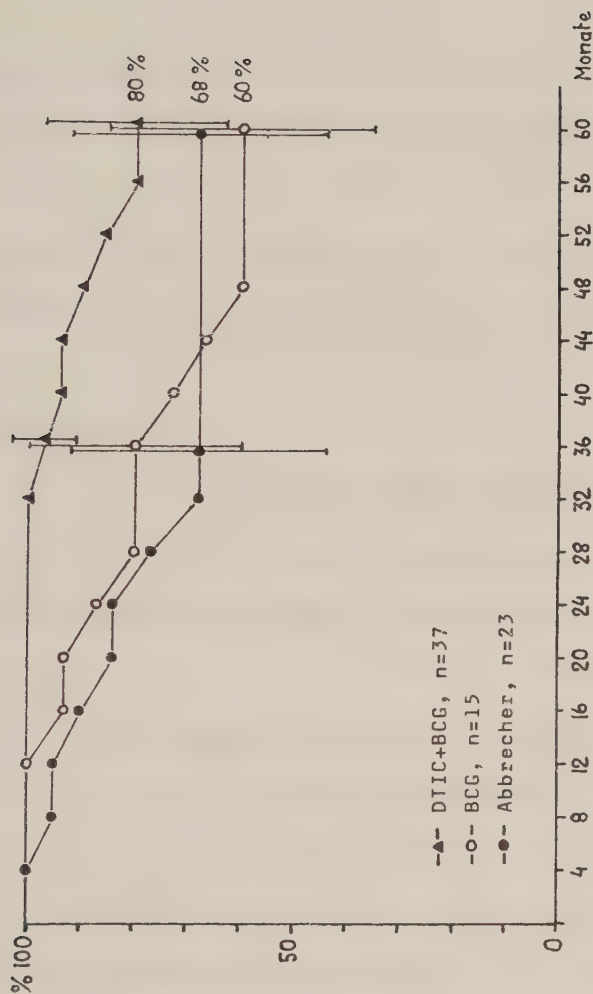


Abb. 21: Überlebenszeit Prognostischer Index größer 13.0

3.2.1. TUMORDICKE < 0,75 MM ODER PROGNOSTISCHER INDEX < 1

63 Patienten wiesen eine Tumordicke unter 0,75 mm auf, davon wurden 27 kombiniert immunochemotherapeutisch behandelt, 23 erhielten nur BCG, und 13 Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab.

Ein prognostischer Index < 1 ergab sich bei 58 Patienten. 24 von ihnen wurden mit DTIC und BCG behandelt, 19 erhielten lediglich eine Immuntherapie, während 15 Patienten die Therapie abbrachen.

Weder im Bezug auf die Überlebenszeit noch auf das erscheinungsfreie Intervall ergab sich ein statistisch signifikanter oder auch nur tendenzieller Nutzen der adjuvanten Therapie. Bei einer Tumordicke unter 0.75 mm zeigte sich sogar eine nachteilige Tendenz bei der kombinierten Therapie gegenüber den anderen beiden Gruppen (Abb. 6, 7, 8, 9).

3.2.2. TUMORDICKE 0,75 - 1,5 MM ODER PROGNOSTISCHER
INDEX 1,0 - 6, 0

Tumoren niedrigen Risikos mit einer Tumordicke zwischen 0,75 und 1,5 mm fanden sich bei 73 Patienten, davon wurden 19 mit BCG und 26 mit DTIC und BCG behandelt. 28 Patienten brachen die kombinierte Therapie ab.

Ein prognostischer Index von 1,0 bis 6,0 errechnete sich bei 74 Patienten. 27 wurden kombiniert, 24 immunotheapeutisch behandelt, 23 waren Therapieabbrecher.

Auch in diesen beiden Gruppen ergab sich kein Vorteil einer adjuvanten Therapie (Abb. 10, 11, 12, 13). Auffällig ist auch hier wieder das schlechtere Ergebnis der Immunochemotherapie in der Gruppe mit prognostischem Index 1,0 bis 6,0, das jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Anzumerken ist hier zusätzlich, daß die 60-Monats-Überlebensrate in der Gruppe der Therapieabbrecher mit prognostischem Index 1,0 bis 6,0 wegen der zu diesem Zeitpunkt zu geringen Fallzahl (n=3) kaum verwertbar ist (siehe großes 95 %-Konfidenzintervall). Ein tendenzieller Nachteil bei Therapieabbruch gegenüber der BCG-Gruppe kann aus dem Kurvenverlauf also nicht geschlossen werden.

3.2.3. TUMORDICKE 1,5 - 3,0 MM ODER PROGNOSTISCHER INDEX 6,0 - 13,0

70 Patienten hatten eine Tumordicke von 1,5 bis 3,0 mm, davon wurden 33 kombiniert und 18 nur mit BCG behandelt. 19 Patienten brachen die Therapie ab.

Von 45 Patienten mit einem prognostischen Index zwischen 6,0 und 13,0 erhielten 19 BCG und DTIC, 10 wurden mit BCG allein behandelt, während 16 Patienten die Therapie abbrachen.

Bei beiden Gruppen ergibt sich eine Tendenz zugunsten der BCG-Therapie. Die 5-Jahres-Überlebensraten, deutlicher jedoch noch die Rezidivfreiheitsraten zum Zeitpunkt 60 Monate nach Therapiebeginn lagen stets über denen der kombinierten Therapie und der Abbrechergruppe, die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 14, 15, 16, 17).

3.2.4. TUMORDICKE > 3,0 MM ODER PROGNOSTISCHER
INDEX > 13,0

Der Hochrisikogruppe mit einer Tumordicke über 3,0 mm gehörten 48 Patienten an. 21 von ihnen wurden kombiniert behandelt, 10 erhielten BCG, 17 brachen die Therapie vorzeitig ab.

75 Primärtumoren wiesen einen prognostischen Index über 13,0 auf. 37 Patienten wurden immunochemotherapeutisch, 15 nur mit einer Immuntherapie nachbehandelt, 23 Patienten brachen die Therapie ab.

Bei den Patienten mit einer Tumordicke über 3,0 mm lagen die Überlebens- und Erscheinungsfreiheitsraten bei adjuvanter Therapie zum Zeitpunkt 36 und 60 Monate höher als in der Abbrechergruppe (Abb. 18, 19), aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der dadurch bedingten breiten Konfidenzintervalle kommt den Abweichungen im Kurvenverlauf jedoch keine große Aussagekraft zu.

Die Rezidivfreiheitsraten der Hochrisikogruppe mit prognostischem Index über 13,0 liegen bei beiden Formen der adjuvanten Therapie zwar deutlich über denen der Abbrechergruppe (58 % bzw. 56 % gegenüber 39 %), auch hier ergibt sich jedoch wegen der niedrigen Fallzahlen keine statistische Signifikanz (Abb. 20). Bezüglich der Überlebenszeit unterscheiden sich hier die Ergebnisse von BCG- und Abbrechergruppe nur geringfügig, während sich im Kurvenverlauf eine Tendenz zugunsten der kombinierten Therapie andeutet (Abb. 21).

Auffällig ist, daß der in den ersten Jahren deutlich günstigere Verlauf der Überlebenskurve bei der kombinierten Therapie zu späteren Zeitpunkten nicht mehr nachweisbar ist. Speziell bei dieser Patientengruppe liegen längere Nachbeobachtungszeiten vor, die in Abb. 21 nicht aufgeführt werden, da entsprechende Daten nicht in allen Risikogruppen vorhanden sind. Zum Zeitpunkt 80 Monate haben sich die Überlebensraten der Therapiegruppen einander angenähert (73 % DTIC + BCG, 60 % BCG, 68 % Abbrecher), so daß für die kombinierte Immunochemotherapie bestenfalls eine aufschiebende Wirkung postuliert werden kann. Auch dieses Ergebnis ist aufgrund der hohen Standardabweichung nicht statistisch signifikant. Auffällig ist jedoch, daß bei beiden Formen der adjuvanten Therapie in den Hochrisikogruppen die 3-Jahres-Ergebnisse sich günstiger gegenüber der Abbrechergruppe abheben als die 5-Jahres-Ergebnisse. Eine gewisse aufschiebende Wirkung auf den Krankheitsverlauf könnte sich also auch bei der BCG-Therapie andeuten.

4. DISKUSSION

In dieser Arbeit sollten Behandlungsergebnisse und therapeutische Möglichkeiten einer adjuvanten Immuntherapie des malignen Melanoms mit BCG anhand einer Studie der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München dargestellt werden.

Die Therapieerfolge werden in dieser Studie verglichen mit den Behandlungsergebnissen einer Immunochemotherapie mit DTIC und BCG und mit den Krankheitsverläufen von Patienten, die diese kombinierte Therapie vorzeitig abgebrochen haben.

Wie in Kapitel 3 erläutert, zeigte sich bis zu einer Tumordicke von 1,5 mm beziehungsweise einem prognostischen Index von 6,0 kein Nutzen einer adjuvanten Therapie.

Bei mittlerem Metastasierungsrisiko (Tumordicke 1,5 - 3,0 mm bzw. prognostischer Index 6,0 - 13,0) ergab sich eine Tendenz zugunsten der Immuntherapie. Während bei einer Tumordicke von 1,5 - 3,0 mm nach fünf Jahren 83 % der immuntherapeutisch behandelten Patienten noch erscheinungsfrei waren, wiesen nur 71 % der kombiniert behandelten Patienten und 63 % der Abbrecher keine Tumorprogression auf. Bei einem prognostischen Index zwischen 6,0 und 13,0 waren nach fünf Jahren 90 % der BCG-Patienten noch erscheinungsfrei, demgegenüber nur 72 % der Abbrecher und 62 % der DTIC-Patienten. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Auch bei hohem Metastasierungsrisiko (Tumordicke > 3,0 mm bzw. prognostischer Index > 13,0) ergaben sich nicht signifikante Abweichungen zwischen den einzelnen Therapiegruppen. Bei einem prognostischen Index über 13,0 zeigte sich bei BCG-Therapie ein Vorteil von ca. 12 % gegenüber der Abbrechergruppe, während die kombiniert therapierten Patienten sogar um knapp 30 % besser abschnitten als diejenigen, die die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten.

Die tendenziellen Vorteile der adjuvanten Therapie konnten, wie in Kapitel 3 dargelegt, zu einem späteren Beobachtungszeitpunkt nicht mehr nachgewiesen werden, so daß lediglich auf eine aufschiebende Wirkung auf den Krankheitsverlauf geschlossen werden kann.

Interessanterweise decken sich diese Beobachtungen mit den Daten von Veronesi und Mitarbeitern (1982): In einer prospektiv randomisierten Studie für Patienten im Stadium I waren nach drei Jahren 59,0 % der nicht adjuvant nachbehandelten Patienten mit Tumoren der Stammregion vom Level III und IV noch am Leben, während die 3-Jahres-Überlebensrate der immunochemotherapeutisch nachbehandelten Patienten 87,7 %, die der nur mit BCG therapierten 71,3 % betrug. Es ergab sich somit ebenso wie bei unserem Patientgut ein Unterschied von knapp 30 % zugunsten der Immunochemotherapie und von 12 % zugunsten der Immunotherapie (Tab. 15). Auch bei Veronesi et al. (1982) scheint sich jedoch die Vermutung zu bestätigen, daß die tendenzielle Überlegenheit der adjuvanten Therapie zwar in einer Verzögerung des Krankheitsverlaufes, nicht jedoch in einer Verbesserung der Gesamtprognose liegt, da nach einer Beobachtungszeit von 60 Monaten kein Vorteil gegenüber der nicht nachbehandelten Gruppe mehr nachzuweisen war.

Wie in Kapitel 3 dargestellt, kann unsere Untersuchung aufgrund der nachträglich geänderten Zuteilungskriterien und der großen Zahl von Therapieabbrechern bei der kombiniert behandelten Patientengruppe nicht als randomisiert betrachtet werden. Es wurde aus den zuvor dargelegten ethischen Gründen keine nur chirurgisch behandelte Kontrollgruppe mitgeführt. Da man jedoch eine gewisse Therapiedauer als notwendig ansehen muß, um eine Effektivität der Behandlung erwarten zu können, erscheint uns das Mitführen der Therapieabbrecher als Kontrollgruppe vertretbar. Da diese Patienten im gleichen Zeitraum behandelt wurden wie die Immun- und Immunochemotherapiegruppen, entfallen gewisse Nachteile historisch kontrollierter Studien.

Erstmals in einer Arbeit über die adjuvante Melanomtherapie wurde eine detaillierte Differenzierung nach Risikogruppen vorgenommen, mit der Hoffnung, eventuell Schlüsse auf eine spezielle Therapieindikation entsprechend dem individuellen Metastasierungsrisiko ziehen zu können. Als Nachteil dieser strengen Unterteilung müssen die niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen hingenommen werden, obwohl das insgesamt zur Verfügung stehende Patientengut mit 299 Patienten bei einer so seltenen Erkrankung wie dem malignen Melanom vergleichsweise groß war. Eine statistisch signifikante Absicherung der Ergebnisse ließe sich wohl nur über größere Fallzahlen durch Multicenter-Studien mit ihren bekannten Nachteilen oder durch eine extreme Studiendauer erreichen (Hölzel, Lange, Überla, 1982).

Wegen der späten Stabilisierung der Überlebenskurven beim malignen Melanom (Heite, 1981) ist eine Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten als sehr kurz zu betrachten. Da jedoch in einzelnen Gruppen die Fallzahlen zu diesem Zeitpunkt rapide sanken, mußte man ein einheitliches Ende des Beobachtungszeitraums nach fünf Jahren festsetzen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß viele der in Kapitel 2.3.4. angeführten Nachteile anderer Studien auch für unsere Erhebung zutreffen, sich jedoch im gegebenen Fall nicht vermeiden ließen.

Auch unsere Studie konnte die großen Erwartungen nicht erfüllen, die die ersten Berichte von einer erfolgreichen BCG-Therapie zur Folge hatten. Wir finden uns damit in relativ guter Übereinstimmung mit der in den letzten Jahren erschienenen Literatur. Von 12 in Kapitel 2.3.4. aufgeführten Untersuchungen über eine adjuvante Immuntherapie im Stadium I und II beschreiben vorwiegend nicht randomisierte Studien einen positiven Einfluß der Therapie, der jedoch auch nur teilweise durch statistische Signifikanz belegt werden kann. Bei den sieben randomisierten Studien war in nur zwei Fällen ein positiver Effekt zu verzeichnen, der sich jedoch auch hier nicht statistisch absichern ließ.

Da ein tendenzieller Nutzen der BCG-Immuntherapie bei Gruppen niedrigen Risikos überhaupt nicht nachzuweisen ist und auch bei mittlerem und hohem Metastasierungsrisiko nicht eindeutig bewiesen werden kann, wird eine generelle Empfehlung einer adjuvanten Immuntherapie nach den derzeitigen Erkenntnissen nicht für sinnvoll gehalten.

Die ohnehin sehr gute Prognose bei Tumoren mit niedrigem Metastasierungsrisiko kann durch eine BCG-Therapie wohl nachweislich nicht weiter verbessert werden.

Bei hohem Metastasierungsrisiko scheint die kombinierte Immunochemotherapie der alleinigen Immuntherapie überlegen zu sein. Falls man sich angesichts der schlechten Prognose für eine adjuvante Therapie entscheidet, auch wenn ihr Nutzen nicht eindeutig bewiesen werden konnte, wird man der Immunochemotherapie gegenüber der BCG-Therapie wohl den Vorzug geben. Hierbei wäre noch zu prüfen, ob die Kombination mit der Immuntherapie die Behandlungsergebnisse einer reinen Chemotherapie wesentlich verbessert (siehe dazu Veronesi et al., 1981).

Eine fragliche Indikation für die BCG-Monotherapie besteht nach den Ergebnissen unserer Studie bestenfalls für Patienten mit mittlerem Metastasierungsrisiko. Angesichts der niedrigen Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen (Sparks et al., 1973; Schult, 1984) und der die Patienten sowohl subjektiv als auch objektiv wenig belastenden Therapie wäre mangels besserer therapeutischer Alternativen eine BCG-Therapie in diesen Fällen eventuell zu erwägen, da man einen positiven Effekt hier nicht sicher ausschließen kann. Eine ambulant durchzuführende Nachbehandlung dieser Art würde zudem eine engmaschige Nachkontrolle sicherstellen und die psychische Führung der Patienten erleichtern. Ob man allerdings eine über einen Zeitraum von zwei Jahren durchzuführende Therapie angesichts des ungesicherten Erfolges ethisch vertreten kann, ist sicherlich nicht leicht zu entscheiden.

In jedem Fall bleibt derzeit bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Melanomtherapie für den behandelnden Arzt ein großer Ermessensspielraum, da allgemeingültige Richtlinien nicht gegeben werden können, solange die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit nicht anhand randomisierter Studien eindeutig belegt ist.

An der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde der Schluß gezogen, aufgrund des nicht gesicherten Erfolges generell auf die adjuvante Immuntherapie mit BCG zu verzichten.

Tab. 15 Gegenüberstellung der 3-Jahres-Ergebnisse in den Hochrisikogruppen
bei Veronesi et al. (1981) und beim eigenen Patientengut

Therapie	Beurteilungskriterien	Veronesi et al. (1982)		eigenes Patientengut	
		98 Patienten	75 Patienten	98 Patienten	75 Patienten
		Stadium I, L III- IV	Stadium I, PI > 13,0		
DTIC + BCG	Erscheinungsfreiheit	68,9 %		76,4 %	
	Überlebensrate	87,7 %		97,0 %	
BCG	Erscheinungsfreiheit	60,0 %		71,4 %	
	Überlebensrate	71,3 %		80,0 %	
keine voll- ständig durchgeführte Nachbehandlung	Erscheinungsfreiheit	49,2 %		38,6 %	
	Überlebensrate	59,0 %		68,4 %	

5. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Einführung in die Epidemiologie, Pathologie, Prognose und Therapie des malignen Melanoms sowie einer Zusammenstellung über den aktuellen Stand der Immuntherapie wurde eine Studie über eine adjuvante Immun- bzw. Immunochemotherapie beim malignen Melanom der Haut vorgestellt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand dieser Studie speziell die Behandlungsergebnisse einer adjuvanten Immuntherapie mit BCG aufzuzeigen und über den Vergleich mit entsprechenden Daten aus der Literatur zu einer Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit und einer möglichst differenzierten Therapieempfehlung zu gelangen.

Von 1975 bis 1982 wurden an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München maligne Melanome im klinischen Stadium I nach standardisierter chirurgischer Excision des Primärtumors entweder immuntherapeutisch mit BCG oder immunochemotherapeutisch mit BCG und DTIC behandelt.

Die Immuntherapie wurde anhand der Skarifikationsmethode mit dem Präparat Immun-BCG Pasteur F im ersten Monat wöchentlich, anschließend in monatlichen Abständen über insgesamt zwei Jahre durchgeführt.

Die kombinierte Immunochemotherapie erstreckte sich ebenfalls über einen Zeitraum von zwei Jahren. Angestrebt wurden 10 Zyklen von jeweils 5 Tagen, an denen unter stationären Bedingungen DTIC in einer Dosierung von bis zu 250 mg/m^2 Körperoberfläche intravenös injiziert wurde. An den Tagen 7, 12 und 17 eines jeden Zyklus erfolgte eine Skarifikationsimpfung mit BCG.

Von insgesamt 299 Patienten konnten die Krankheitsverläufe ausgewertet werden. Retrospektiv wurden folgende drei Therapiegruppen gebildet:

- 1) 124 Patienten wurden mindestens ein Jahr lang mit wenigstens 7 Zyklen immunochemotherapeutisch behandelt.
- 2) 95 Patienten brachen die kombinierte Therapie vorzeitig, das heißt vor Ablauf eines Jahres, ab.
- 3) 80 Patienten erhielten eine Monotherapie mit BCG.

Zur Auswertung wurden die Patienten der einzelnen Therapiegruppen nach Tumordicke beziehungsweise prognostischem Index jeweils vier Risikogruppen zugeteilt.

Bei Tumoren mit niedrigem Metastasierungsrisko bis zu einem prognostischen Index von 6,0 beziehungsweise einer Tumordicke bis zu 1,5 mm zeigte sich kein Vorteil einer adjuvanten Therapie.

In den Gruppen mit mittlerem Risiko (PI 6,0 - 13,0 bzw. TD 1,5 - 3,0 mm) ergab sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zugunsten der BCG-Therapie, die kombinierte Immunochemotherapie brachte auch hier keine Verbesserung von erscheinungsfreiem Intervall oder Überlebensrate.

In den Hochrisikogruppen mit einem prognostischen Index über 13,0 beziehungsweise einer Tumordicke über 3,0 mm zeigen die 3-Jahres-Ergebnisse einen tendenziellen Vorteil beider adjuvanter Therapieformen gegenüber der Gruppe der Therapieabbrecher, wobei die kombinierte Therapie der BCG-Monotherapie überlegen ist. Es ergeben

sich 3-Jahres-Überlebensraten von 97 % bei Immunochemotherapie, 80 % bei BCG-Therapie und 68 % bei Therapieabbrechern.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen sind jedoch nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren nicht mehr nachweisbar, so daß der adjuvanten Therapie bestenfalls eine aufschiebende Wirkung auf den Krankheitsverlauf, jedoch keine Verbesserung der Gesamtprognose zuzuschreiben ist.

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Erhebung, zudem erreichte aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Patientengruppen kein Ergebnis statistische Signifikanz. Trotz der dadurch verringerten Aussagekraft findet sich eine Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Autoren. Die in vorliegender Arbeit zitierten Studien konnten eine Wirksamkeit der adjuvanten Immuntherapie in den seltensten Fällen statistisch nachweisen, ein tendenzieller positiver Effekt konnte jedoch häufig nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Schluß gezogen, eine adjuvante Immuntherapie mit BCG bei Melanompatienten derzeit für keine der Risikogruppen zu empfehlen, da sich eine Wirksamkeit sowohl in der Studie der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München als auch in den neueren randomisierten Studien anderer Zentren nicht erwiesen hat.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Acton RT, Balch CM, Barger BO, Budowle B, Go RCP,
Soong SJ, Roseman JM (1983)
The occurrence of melanoma and its relationship with
host, lifestyle and environmental factors.
In: Costanzi JJ (ed.) Malignant Melanoma 1.
Mart. Nijhoff Publ., The Hague, Boston, London, S. 151-182.
2. Apisarntharax P, Smith EB (1983)
Clinical manifestations of primary cutaneous malignant melanoma.
In: Costanzi JJ (ed.), Malignant Melanoma 1,
Mart. Nijhoff Publ., The Hague, Boston, London, S. 29-43
3. Aranha GV, Khann CF, Grage TB, Gunnarsson A, Simmons RL
(1979)
Adjuvant immunotherapy of malignant melanoma.
Cancer 43: 1297-1303
4. Ashley MP, Zbar B, Hunter JT, Rapp HJ, Sugimoto T (1980)
Adjuvant antigen requirements for active specific
immunotherapy of microscopic metastases remaining after
surgery.
Cancer Res. 40: 4197 - 4203

5. Balch CM, Smalley RV, Bartolucci AA, Burns D, Presant CA, Durant JR (1982)

A randomized prospective clinical trial of djuvant
c.parvum immunotherapy in 260 patients with clinically
localized melanoma (stage I): Prognostic factors analysis
and preliminary results of immunotherapy.
Cancer 49: 1079-1084

6. Balch CM, Soong SJ (1983)

Characteristics of melanoma that predict the risk of
metastases.
In: Costanzi JJ (ed.) Malignant Melanoma 1
Mart. Nijhoff Publ. The Hague, Boston, London, S. 117-149

7. Balch CM, Hersey P (1985)

Current status of adjuvant therapy.
In: Balch CM, Milton GW, Cutaneous Melanoma.
J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, S. 197-218

8. Balda BR (1981)

Epidemiologie kutaner maligner Melanome.
Münch.Med.Wschr. 123: 1923-1926

9. Bart RS, Pezic NR, Kopf AW, Vilcek JT, Cheng EH, Farcet Y
(1980)

Inhibition of growth of B 16 murine malignant melanoma by
exogenous interferon.
Cancer Res 40: 614-619

10. Berman B, Frankfort HM (1982)
The human interferon system.
Int. J. Dermatol. 21: 12-18
11. Blume MR, Rosenbaum EH, Cohen RJ, Gershow J, Glarsberg AB,
Shepley E (1981)
Adjuvant immunotherapy of high risk stage I melanoma with
transfer factor.
Cancer 47: 882-888
12. Borgstrom S, von Eyben FF, Flodgren P (1982)
Human leukocyte interferon and cimetidine for metastatic melanoma.
N.Engl.J.Med. 307: 1080-1081
13. Braun-Falco O, Landthaler M, Ryckmanns F (1979)
BK-Mole-Syndrom.
Fortschr.Med. 97: 1487-1540
14. Braun-Falco O (1981)
Maligne Melanome der Haut.
Münchn.med.Wschr. 123: 1916-1917
15. Braun-Falco O, Schmoeckel Ch (1981)
Maligne Melanome. Klinische Formen, Differentialdiagnose
und Prognose.
Münch.Med.Wschr. 123: 1927-1932
16. Braun-Falco O, Schmoeckel Ch (1981)
Prognostische Parameter bei malignen Melanomen.
Hautarzt 32, Suppl. V: 2-5

17. Braun-Falco O, Hölzel M, Konz B, Landthaler M,
Schmoeckel Ch (1983)
Bilan thérapeutique du "Groupe Melanome" de Munich.
In: Le Melanome Malin
XVII^e Congrès de l'Association des Dermatologistes et
Syphiligraphes de Langue Française
Bruxelles, 2-4 Juin 1983, S. 301-312
18. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1984)
Maligne Melanome
In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH
Dermatologie und Venerologie, Springer, Berlin -
Heidelberg - New York - Tokyo, S. 895-902
19. Breslow A (1975)
Tumor thickness, level of invasion and node dissection in
Stage I cutaneous melanoma.
Ann.Surg. 182: 572-575
20. Bukowski RM, Deodhar S, Hewlett JS, Greenstreet R (1983)
Randomized controlled trial of transfer factor in stage II
malignant melanoma.
Cancer 51: 269-272
21. Bumol TF, Reisfeld RA (1982)
Unique glycoprotein-proteoglycan complex defined by
monoclonal antibody on human melanoma cells.
Proc.Natl.Acad.Sci. (USA) 79: 1245-1249

22. Bumol TF, Wang QC, Reisfeld RA, Kaplan NO (1983)
Monoclonal antibody and an antibody-toxin conjugate to a
cell surface proteoglycan of melanoma cells suppress in
vivo tumor growth.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 80: 529-533
23. Burdick KH (1960)
Malignant melanoma treated with vaccinia infections.
Arch.Dermatol.82: 438-439
24. Burg G, Braun-Falco O (1977)
1-Chlor-2,4-dinitrochlorbenzol (DNCB)-Salbe zur Sensibili-
sierung, Testung und Behandlung von Patienten mit malignem
Melanom.
Dtsch.Med.Wschr. 102: 210-211
25. Camacho ES, Pinsky CM, Braun DW, Golbey RB, Fortner JG,
Wanebo HJ, Oettgen HF (1981)
DNCB reactivity and prognosis in 419 patients with
malignant melanoma.
Cancer 47: 2446-2450
26. Mc Carthy WH, Kossard S, Milton GW (1973)
Immunotherapy in malignant melanoma: a clinical trial.
Cancer 32: 97-103
27. Cascinelli N, Bajetta E, Vaglini M, Buzzoni R, Nava M (1983)
Present status and future perspectives of adjuvant
treatment of cutaneous malignant melanoma.
In: Mc Kie RM, Pigment Cell, vol. 6, Karger, Basel: S. 187-198

28. Cheema AR, Hersh EM (1972)
Local tumor immunotherapy with in vitro activated
autochthonous lymphocytes.
Cancer 29: 982-986
29. Clark WH jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC (1969)
The histogenesis and biologic behaviour of primary human
malignant melanomas of the skin.
Cancer Research 29: 705-726
30. Creagan ET, Ahmann DL, Green SJ, Long HJ, Rubin J,
Schutt AJ, Dziewanowski ZE (1984)
Phase II study of recombinant leukocyte A interferon
(rIFN- α A) in disseminated malignant melanoma.
Cancer 54: 2844-2849
31. Czarnetzki BM, Macher E, Behrendt H, Lejeune F (1982)
Current status of melanoma chemotherapy and immunotherapy.
Recent Results Cancer Res. Vol 80,
Springer, Heidelberg: S.264-268
32. Davis NC (1981)
Queensland Melanom Projekt. Ein Modell zur Früherkennung.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut,
Perimed, Erlangen, S. 51-56

33. Djawari D (1981)
Adjuvante Chemotherapie mit DNCB
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.) Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 157-162
34. Domke I, Kirchner H (1985)
Interferone: Biologische Grundlagen der klinischen Anwendung
Dtsch. Ärzteblatt 37: 2636-2641
35. Ehrling F, Loth H (1981)
DNCB skin test in cases of malignant melanoma.
J. Cancer Res.Clin. Oncol. 102: 185-187
36. Eilber FR, Morton DL, Holmes EC, Sparks FC, Ramming KP (1976)
Adjuvant immunotherapy with BCG in treatment of regional
lymph node metastases from malignant melanoma.
N.Engl.J.Med. 294: 237-240
37. Everall JD, O'Doherty EJ, Wand J (1975)
Treatment of primary melanoma by intralesional vaccinia
before excision.
Lancet II: 583-586
38. Gall FP, Tonak J (1981)
Die chirurgische Therapie des malignen Melanoms.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 103-113

39. Goldberg R, Silgals R, Ayoob M (1984)
A phase II trial of lymphoblastoid interferon (If)
in malignant melanoma (MM)
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 3: 49
40. Golub SH, Burk M (1982)
Effect of systemic interferon on natural killer cell
function in melanoma patients.
UCLA Cancer Ctr. Bull. 9 (1): 3-6
41. Gramatzki M, Kalden JR (1985)
Monoklonale Antikörper in klinischer Diagnostik und Therapie.
Fortsch.Med. 36: 843-848
42. Gresser I (1977)
On the varied effects of interferon.
Cell.Immunol. 34: 406-415
43. Grimm EA, Ramsey KM, Mazumder A, Wilson DJ, Djeu JY,
Rosenberg SA (1983)
Lymphokine-activated killer cell phenomenon. II. Precursor
phenotype is serologically distinct from peripheral
T lymphocytes, memory cytotoxic thymus-derived lymphocytes,
and natural killer cells.
J.Exp.Med. 157: 884-897

44. Hadulla-Lazica B (1981)
DTIC-Dome (Dacarbazin): Nebenwirkungen bei der Behandlung
maligner Melanome.
Inaugural-Dissertation an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität, München
45. Hanna MG, Peters LC (1978)
Specific immunotherapy of established visceral micrometastases
by BCG-tumor cell vaccine alone or as an adjuvet to surgery.
Cancer 42: 2613-2625
46. Hedley DW, Mc Elwain TJ, Currie GA (1978)
Specific active immunotherapy does not prolong survival
in surgically treated patients with stage II B malignant
melanoma and may promote early recurrence.
Br.J.Cancer 37: 491-496
47. Heite HJ (1966)
Atrophisierende und vernarbende Rückbildungsprozesse im
malignen Melanom.
Hautarzt 21: 88-89
48. Heite HJ (1978)
Klinik und Prognose des malignen Melanoms.
In: Löhr GW u.a. (Hrsg.) Probleme der Erythropoese,
Granulozytopoese und des malignen Melanoms.
Springer, Berlin, S. 233-247

49. Heite HJ (1981)
Epidemiologie und Prognose
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.) Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 11-26
50. Helander I, Nordman E, Häkkinen IPT, Toivanen A (1979)
Prolonged BCG treatment of melanoma: does it suppress the
immune capacity?
Brit.J.Dermatol. 101: 421-427
51. Helm F, Klein E (1965)
Effects of allergic contact dermatitis on basal cell epitheliomas.
Arch.Dermatol.91: 142-144
52. Herberman RB (1984)
Summary: Potential of interleukin-2 for the therapy of cancer.
J.Biol.Resp.Modif.3: 527-532
53. Hermanek P (1974)
Klinische Pathologie der Haut- und Weichteiltumoren.
Chirurg 45: 193-308
54. Hermanek P (1981)
Histologie und Klassifikation. In: Weidner F, Tonak J,
(Hrsg.) Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 63-73

55. Hilal EY, Pinsky CM, Hirshaut Y, Wanebo HI, Hansen JA, Braun DW, Fortner JG, Oettgen HF (1981)
Surgical adjuvant therapy of malignant melanoma with corynebacterium parvum.
Cancer 48: 245-251
56. Hölzel D, Lange HJ, Überla KK (1982)
Kontrollierte klinische Studien: Prinzip-Indikation-Alternativen
Internist 23: 187-194
57. Hohenleutner U (1986)
Adjuvante Therapie mit DTIC-DOME (Dacarbazin) und Immun-BCG Pasteur F beim malignen Melanom.
Inaugural-Dissertation an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München
58. Hornstein OP (1981)
Klinik und Diagnose.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.) Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 51-56
59. Houghton AN, Mintzer D, Cordon-Cardo C, Welt S, Fliegel B, Vadhan S, Carswell E, Melamed M, Oettgen HF, Old LJ (1985)
Mouse monoclonal IgG3 antibody detecting G_{D3} ganglioside: A phase I trial in patients with malignant melanoma.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 82: 1242-1246

60. Hunt JS, Sparks FC, Pilch YH, Silverstein MJ, Haskell CM, Morton DL (1973)
Granulomatous hepatitis, a complication of BCG immunotherapy.
Lancet I: 820-821
61. Jehn U, Wilmanns W (1981)
Internistische Therapie des malignen Melanoms.
Münch.Med.Wschr. 123: 1945-1948
62. Kaiser LR, Burk MW, Morton DL (1981)
Adjuvant therapy for malignant melanoma.
Surg.Clin.North.Am. 61: 1249-1257
63. Kirkwood JM, Ernstoff MS (1985)
Melanoma: Therapeutic options with recombinant interferons
Sem. Oncol. 12, Suppl 5: 7-12
64. Kirkwood JM, Ernstoff MS, Davis CA, Reiss M, Ferraresi R, Rudnick SA (1985)
Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2 interferon in melanoma and other cancers.
Ann. Inter. Med. 103: 32-36
65. Köhler G, Milstein C (1975)
Continuous cultures of fused cells producing antibodies of predefined specificity.
Nature 256: 495-497

66. Kokoschka EM, Micksche M (1978)
Active specific immunotherapy as adjuvant treatment for
stage II malignant melanoma.
Pigm. Cell 4: 97-102
67. Kokoschka EM (1979)
Immuntherapeutische Möglichkeiten der Behandlung des
malignen Melanoms.
Hautarzt 30: 656-661
68. Konz B (1981)
Operative Behandlung maligner Melanome.
Münch.med.Wschr. 123: 1918-1922
69. Kraus L, Landthaler M (1980)
Malignes Melanom, Leukoderm und Vitiligo.
Z.Hautkr. 55 (4): 218-231
70. Krown SE, Burk MW, Kirkwood JM, Kerr D, Morton DL,
Oettgen HF (1984)
Human leukocyte (alpha) interferon in metastatic malignant
melanoma: the American Cancer Society phase II trial.
Cancer Treat Rep. 68: 723-726
71. Lafreniere R, Rosenberg SA (1985)
Successful immunotherapy of murine experimental hepatic
metastases with lymphokine-activated killer cells and
recombinant interleukin 2.
Cancer Res. 45: 3735-3741

72. Landthaler M, Braun-Falco O (1979)
Familiäres hereditäres malignes Melanom.
Med.Klin.74: 353-357
73. Landthaler M, Braun-Falco O (1981)
Maligne Melanome mit unbekanntem Primärtumor. Bericht
über 12 Patienten und Übersicht.
Hautarzt 32: 339-344
74. Landthaler M, Braun-Falco O (1985)
Maligne Melanome in der Schwangerschaft.
Dtsch. med. Wschr. 110: 1319-1323
75. Landthaler M, Braun-Falco O, Richter K, Baltzer J,
Zander J (1985)
Maligne Melanome der Vulva.
Dtsch. med. Wschr. 20: 789-794
76. Lawrence HS (1969)
Transfer factor.
Adv. Immunol. 11: 195-266
77. Lawrence J (1986)
Der Immundefekt bei AIDS
Spektrum der Wissenschaft, Februar 1986, S. 54-64

78. Lewis MG (1977)
Immunology and immunotherapy of malignant melanoma.
In: Milton GW (ed.) Malignant Melanoma of the skin
and mucous membrane.
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, p. 94-98
79. Lewis MG (1978)
Möglichkeiten der Immuntherapie beim malignen Melanom
Hautarzt 29: 619-624
80. v. Lieven H, Lissner J (1981)
Strahlentherapie metastasierender Melanome.
Münch.med.Wschr. 123: 1941-1944
81. Lotze MT, Frana LW, Sharrow SO, Robb RJ, Rosenberg SA (1985)
In vivo administration of purified interleukin 2.
I. Half-life and immunologic effects of the Jurkat
cell line-derived interleukin 2.
J. Immunol. 134: 157-166
82. Loughridge LW, Lewis MG (1971)
Nephrotic syndrome in malignant disease of non-renal
origin.
Lancet I: 256-258

83. Mach JP, Chatal JF, Lumbrosco JD, Buchegger F,
Forni M, Ritschard J, Berche C, Douillard IY,
Carrel S, Herlyn M, Stepkowski Z, Koprowski H (1983)
Tumor localisation in patients by radiolabeled monoclonal
antibodies against colon carcinoma.
Cancer Res. 43: 5593-5600
84. Macher E (1981)
Die Immuntherapie mit BCG.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.) Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 152-156
85. Macher E, Sorg C (1981)
Immunologie und Immunotherapie des malignen Melanoms.
In: Korting GW (Hrsg.) Dermatologie in Praxis und Klinik
Thieme, Stuttgart, Band IV, S. 210-218
86. Mackaness GB, Auclari DJ, Lagrange PH (1973)
Immunopotential with BCG. I. Immune response to different
strains and preparations.
J. Natl. Cancer Inst. 51: 1655-1667
87. Mc Govern VJ (1977)
Epidemiological aspects of melanoma: A review.
Pathology 9: 233-241

88. Mc Illmurray MB, Embleton MJ, Reeves WG, Langmann MJJ,
Deane M (1977)
Controlled trial of active immunotherapy in management of
Stage II B malignant melanoma.
Brit. Med. J. 1: 540-542
89. Malek-Mansour S (1973)
Remission of melanoma with D.N.C.B. treatment.
Lancet I: 503-504
90. Mann DL (1975)
An approach to the development of antisera to tumour
associated antigens: experience with acute leukemia and
melanoma.
Behring Inst. Mitt. 56: 251-257
91. Mansell PWA, Di Luzio NR, Mc Namee R, Rowden G,
Proctor JW (1976)
Recognition factors and non-specific macrophage activation
in the treatment of neoplastic disease.
Ann.N.Y. Acad. Sci. 277: 20-44
92. Maricic Z, Nola P, Ikic D, Sumdj K, Oresic V,
Knezevic M, Rode B, Jusic D, Soos E (1981)
Human leukocyte interferon in therapy of patients with
urinary bladder papillomatosis, breast cancer, and melanoma.
J. Cancer Res.Clin. Oncol. 101: 317-323

93. Milton GW, Lane-Brown MM (1966)
The limited role of attenuated small pox virus in the
management of advanced malignant melanoma.
Austr. NZ.J. Surg. 35: 286-290
94. Milton GW (1977)
Malignant melanoma of the skin and mucous membrane.
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, S. 94-98
95. Misgeld V (1973)
Zur Immunologie des Melanomalignoms.
Hautarzt 24: 511-519
96. Morton DL, Malmgren RA, Holmes EC, Ketcham AS (1968)
Demonstration of antibodies against human malignant
melanoma by immunofluorescence.
Surgery 68: 233-244
97. Müller C (1985)
Bedeutung monoklonaler Antikörper in Diagnostik und
Therapie maligner Erkrankungen.
Krankenhaus Arzt 58: 502-504
98. Mule JJ, Shu S, Schwarz SL, Rosenberg SA (1984)
Adoptive immunotherapy of established pulmonary
metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2
Science 159: 495-507

99. Nadler SH, Moore GE (1968)
Immunotherapy of malignant melanoma.
Geriatrics 23: 150-153
100. Nast-Kolb D, Landthaler M, Schweiberer L,
Braun-Falco O (1985)
Anorectale maligne Melanome: Bericht von 7 eigenen
Fällen und 374 Fällen aus der Literatur.
Chirurg 56: 100-104
101. Nathanson L (1983)
Epidemiologic and etiologic considerations in malignant
melanoma. In: Costanzi JJ (ed.) Malignant Melanoma 1,
Mart. Nijhoff Publ., The Hague, Boston, London, S. 1-27
102. Niebauer G, Kokoschka E (1981)
Immunotherapie beim malignen Melanom.
Hautarzt 32, Suppl. V: 22-25
103. Orfanos CE, Doering Ch (1983)
Malignes Melanom: Eine aktuelle Bestandsaufnahme.
Klassifikation, Prognostische Faktoren, Behandlungs-
richtlinien.
Z. Hautkr. 58: 881-900

104. Ortaldo JR, Mantovani A, Hobbs D, Rubinstein M, Pestka S, Herberman RB (1983)
Effects of several species of human leukocyte interferon
on cytotoxic activity of NK cells and monocytes
Int.J.Cancer 31: 285-289
105. Paull DE, Seigler HF (1981)
Factors influencing sex differences in survival for patients
with melanoma.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 22: 163
106. Peter HH (1985)
Chemotherapie des Melanoms.
Onkologisches Forum für Chemotherapie 1: 1-7
107. Polk HC jr. (1976)
Adjunctive treatment for malignant melanoma.
In: Varco RL, Delaney JP (eds.): Controversy in Surgery.
Saunders, Philadelphia, S. 211-221
108. Posey LE, Krementz ET (1983)
The role of neuro-endocrine factors in human malignant
melanoma.
In: Costanzi JJ (ed.) Malignant Melanoma 1, Martinus
Nijhoff Publishers, the Hague, Boston, London, s. 195-206

109. Redding WH, Coombes RC, Monaghan P, Clink HM, Imrie SF,
Dearnaley DP, Ormerod MG, Stoane JP, Gazet JC, Powles TJ,
Neville MA (1983)
Detection of micrometastases in patients with primary
breast cancer.
Lancet II: 1271-1274
110. Reid LM, Minato N, Gresser I, Holland J, Kadish A,
Bloom BR (1981)
Influence of antimouse interferon serum on the growth
and metastasis of tumor cells persistently infected with
virus and of human prostatic tumors in athymic nude mice.
Proc. Natl. Acad. Sci. 78: 1171-1175
111. Retsas S, Priestman TJ, Newton KA, Westbury G (1983)
Evaluation of human lymphoblastoid interferon in advanced
malignant melanoma.
Cancer 51: 273-276
112. Ritzert B (1986)
Lymphokine (I). Signale im Immunsystem.
Münch. Med. Wschr. 128 (7): 19-20

113. Ritzert B (1986)
Lymphokine (II). Eingriff in die Kommunikation des
Immunsystems.
Münch.Med.Wschr. 128 (8): 33-34
114. Ritzert B (1986)
Interferone. Realistische Hoffnungen.
Münch.Med.Wschr. 128 (10): 28-30
115. Robinson WA, Kirkwood J, Harvey H (1984)
Effective use of recombinant human alpha 2 interferon
(IFN Alpha 2) in metastatic malignant melanoma (MMM):
a comparison of two regimens.
Proc.Am.Soc.Clin.Oncol 3: 60
116. Rosenberg SA (1984)
Immunotherapy of cancer by systemic administration of
lymphoid cells plus interleukin-2
J.Biol.Resp.Modif.3: 501-511
117. Rosenberg SA (1985)
Lymphokine activated killer cells: a new approach to the
immunotherapy of cancer.
J.N.C.I. 75: 595-603

118. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT, Seipp CA, Simpson C, Reichert CM (1985)
Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer.
N.Engl.J.Med. 313: 1485-1492
119. Roses DF, Campion JF, Harris MN, Gumpert SL (1979)
Malignant Melanoma. Delayed Hypersensitivity Skin Testing.
Arch.Surg 114: 35-38
120. Schmoeckel Ch, Braun-Falco O (1978)
Prognostic index in malignant melanoma.
Arch.Dematol 114: 871-873
121. Schmoeckel Ch (1981)
Der prognostische Index zur Einschätzung des Metastasierungsrisikos beim malignen Melanom - Technik und neuere Ergebnisse.
Hautarzt 32, Suppl. V: 46-48

122. Scherbel G, Weidemann G (1975)
Neues Verfahren zur intranodulären Applikation von
2,4-Dinitro-1-Chlorbenzol.
Arzneimittel Forschung (Drug.Res.) 25: 678-679
123. Schirraffordt-Koops H, Oldhoff J (1981)
Überleben und Lokalrezidiv nach regionaler hyperthermer
Perfusion.
In: Weidner F, Tonak J. Das maligne Melanom der Haut.
Perimed, Erlangen, S. 145-151
124. Schroff RW, Woodhouse CS, Foon KA, Oldham RK, Farrel MM,
Klein RA, Morgan AC Jr. (1985)
Intratumor localization of monoclonal antibody in patients
with melanoma treated with antibody to a 250,000 - Dalton
melanoma-associated antigen.
J.N.C.I. 74: 299-306
125. Scott MT (1974)
Corynebacterium parvum as an immunotherapeutic anti-cancer
agent.
Semin. Oncol. 1: 367-378

126. Seigler HF, Cox E, Mutzner F, Shepherd L, Nicholson E, Shingleton WW (1979)
Specific active immunotherapy for melanoma.
Ann. Surg. 190: 366-372
127. Seigler HF (1982)
Immunotherapy of melanoma.
In: Seigler HF (ed.) Clinical management of melanoma.
Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, Boston, London S. 503-519
128. Silberman AW, Morton DL (1983)
Adjuvant therapy following surgery for primary malignant melanoma.
In: Costanzi JJ (ed.) Malignant Melanoma 1, Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, Boston, London, S. 207-223
129. Sjögren HO, Hellström I, Bansal SC, Hellström KE (1971)
Suggestive evidence that the "blocking antibodies" of tumor bearing individuals may be antigen-antibody complexes.
Proc.Nat.Acad. Sci. (Wash) 68: 1372-1377
130. Sober AJ (1976)
Immunology and cutaneous malignant melanoma.
Int.J.Dermatol.15: 1-18

131. Sparks FC, Silverstein MJ, Hunt JS, Haskell CM,
Pilch YH, Morton DL (1973)
Complications of BCG immunotherapy in patients with
cancer.
N.Engl.J.Med. 289: 827-830
132. Spiessl B, Scheibe O, Wagner G (1982)
TNM-Atlas. Illustrated guide to the classification of
malignant tumors.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
133. Spitler LE, Sagebiel R (1980)
A randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant
therapy in malignant melanoma.
N.Engl.J.Med. 303: 1143-1147
134. Strausser JL, Quindelen EA (1981)
Pott's disease following BCG therapy of melanoma.
Cancer 48: 1154-1156
135. Stuhlmiller GM, Seigler HF (1975)
Characterization of a chimpanzee anti-human melanoma
antiserum.
Cancer Res. 35: 2132-2137

136. Symoens J (1979)
Immunopharmakologie des Levamisol.
Z. Hautkr. 54: 394-404
137. Thatcher N, Swindell R, Crowther D (1979)
Effects of corynebacterium parvum and BCG therapy on
immune parameters in patients with disseminated melanoma.
A sequential study over 28 days. II. changes in non specific
(NC, K and T cell) lymphocytotoxicity and delayed
hypersensitivity skin reactions.
Clin. Exp. Immunol. 35: 171-179
138. Thiers BH (1982)
Immunotherapy of malignant melanoma.
J.Am.Acad.Dermatol. 6: 559-562
139. Tripodi D, Parks L, Brugmans J (1973)
Drug induced restoration of cutaneous delayed hypersensitivity
in anergic patients with cancer.
N. Engl.J.Med. 289: 354-357

140. Tritsch H (1972)
Untersuchungen über Relationen zwischen entzündlicher
Infiltration, Zelltyp und Prognose beim malignen Melanom.
Arch.Derm.Forsch. 244: 222-224
141. Tritsch H (1976)
Entwicklungen in der Immuntherapie des malignen Melanoms.
Hautarzt 27: 1-7
142. Tumorzentrum München (1984)
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Maligne Melanome
143. Varella AD, Bandiera DC, De Amorim AR, Calvis LA,
Santos IO, Escalera N, Gentil F (1981)
Treatment of Disseminated Malignant Melanoma with High-Dose
Oral BCG.
Cancer 48: 1353-1362
144. Veronesi U, Adamus J (1977)
Inefficacy of immediate node dissection in stage I
melanoma of the limbs.
N. Engl.J.Med. 297: 627-630

145. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, Bufalino R, Cascinelli N, Cocconi G, Durand J, De Marsillac J, Ikonopisov RL, Kiss B, Lejeune F, Mac Kie R, Madej G, Mulder H, Mechl Z, Mitton GW, Morabito A, Peter H, Priario J, Paul E, Rumke P, Sertoli R, Tomin R (1982)
A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma.
N.Eng.J.Med. 307: 913-916
146. Weber G, zur Hausen H, Klughardt G, Galle K (1981)
Koinzidenz von Melanom-Wachstum und Immunstatus.
Münch.med.Wschr.123: 295-298
147. Weidner F, Djawari D (1979)
Adjuvante DNCB-Immunotherapie beim malignen Melanom.
Z.Hautkr. 54: 436-443
148. Werkmeister J, Zaunders J, Mc Carthy WH, Hersey P (1980)
Characterization of an inhibitor of cell division released in tumor cell cultures.
Clin.Exp.Immunol. 41: 487-496

Lebenslauf

Ich wurde am 22.02.1957 als Tochter des Bauingenieurs Helmut Eberle und seiner Frau Edith in München geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Volksschule am Echardinger Grünstreifen, von 1967 an das St. Anna - Gymnasium in München, wo ich 1976 mein Abitur machte.

Von 1976 bis 1978 studierte ich Germanistik und Romanistik an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

1978 bis 1979 arbeitete ich als Schwesternhelferin im gynäkologischen und orthopädischen Operationssaal am Klinikum rechts der Isar.

Im Wintersemester 1979 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München; die Approbation wurde mir am 30.01.1985 erteilt.

1980 heiratete ich meinen Mann Ulrich Hohenleutner, Medizinstudent.

1985 Geburt eines Sohnes.

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco.

Für die fortwährende Unterstützung und Betreuung bedanke ich mich bei Herrn Privatdozent Dr.med.M. Landthaler.

Besonderen Dank auch an Herrn Prof.Dr. Hölzel vom Institut für Biomathematik und Statistik der Universität München, die Mitarbeiter der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, insbesondere Frau Sedlmayer und Schwester Maria, und an alle, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit geholfen haben.

